Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. H. Bennhold

Untersuchungen über die Titrations-Azidität des Urins und die Ammoniakausscheidung der Niere unter 3-Benzyl-6-Trifluormethyl-7-Sulfaminyl-3,4-Dihydro-1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-Dioxyd, (Benzylrodiuran)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

ROBERT BANTLE

aus Djakarta/Indonesia

1964

8003

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0033

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. H. Bennhold

Untersuchungen über die Titrations-Azidität des Urins und die Ammoniakausscheidung der Niere unter 3-Benzyl-6-Trifluormethyl-7-Sulfaminyl-3,4-Dihydro-1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-Dioxyd, (Benzylrodiuran)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

ROBERT BANTLE

aus Djakarta/Indonesia

1964

Dekan : Professor Dr. H. HARMS

1. Berichterstatter : Oberarzt Dozent Dr. P. MISSMAHL

2. Berichterstatter : Professor Dr. H. H. BENNHOLD

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
DIE URINSÄUERUNG	2
Die Reabsorption des Bikarbonats	2
Substitution der H-Ionen	4
Substitution der Kationen durch Ammonium	6
DER AMMONIAK-STOFFWECHSEL	7
Entstehung im Organismus	7
Gehalt des Ammoniaks im Blut	8
Toxizität und Entgiftung	11
Ausscheidungs-Mechanismus des Ammoniums	11
Einfluß der Stoffwechsellage	15
Ammonium-Produktion und Anfälligkeit der Niere	20
DIE TITRATIONS-AZIDITÄT	21
DAS BENZYLRODIURAN	23
METHODE	25
Vorbereitung der Patienten	25
Aufzeichnung der Kurven	26
Auswertung der Kurven	28
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	32
ZUSAMMENFASSUNG	36
LITERATURVERZEICHNIS	38
ANHANG	
Listen der Patienten	46
Abbildungen und Tabellen	48

EINLEITUNG

Der Zusammensetzung der Körperausscheidungsprodukte wurde schon immer große Bedeutung zur Beurteilung der Funktion und des Zustandes des gesamten Organismus oder einzelner Organe zugemessen. Es galt dabei meßbare Eigenschaften aufzufinden und diese in einen gesicherten Zusammenhang mit den zu untersuchenden Veränderungen im Körper zu bringen. Ein bekanntes Beispiel ist die Zuckerausscheidung im Urin im Zusammenhang mit dem Funktionszustand der Bauchspeicheldrüse.

Gerade der Urin ist in dieser Hinsicht immer gründlicher untersucht worden, da er leicht zu gewinnen ist und praktisch das gesamte Ausscheidungsgut des Blutes enthält, somit also einen Rückschluß auf Stoffwechselvorgänge einerseits, als auch auf die Funktion der Nieren andererseits zuläßt. Dabei erwies sich die Wasserstoffionen-Konzentration als wichtige Größe. Waren anfänglich die analytischen Untersuchungsmethoden noch zeitraubend und umständlich, so ist mit Entwicklung der Wasserstoffelektroden im Zusammenhang mit elektronischer Übertragung eine kontinuierliche Messung der H-Ionenkonzentration in einer Flüssigkeit auf einfache Weise möglich geworden. Durch Kombination mit einem automatischen Schreibegerät kann damit eine Titration als Kurve der Konzentrationsänderung der H-Ionen aufgezeichnet werden in einem Bezugssystem, dessen eine Koordinate den pH-Wert, die andere die Menge des verbrauchten Titriermittels darstellen. Es soll nun im Folgenden untersucht werden, ob solche Kurven einen Rückschluß auf den Funktionszustand der Nieren erlauben.

DIE URINSÄUERUNG

Die Niere ist nicht nur bloßes Ausscheidungs- und Entgiftungsorgan, sondern auch ein erstaunlich genau arbeitendes Regulationsorgan für verschiedene Körperfunktionen.

Unter anderem sorgt sie zusammen mit den Lungen für die Aufrechterhaltung des Säure- Basengleichgewichtes im Organismus, d.h. für die Konstanz der Wasserstoff-Ionen-Konzentration des Blutes (16). Ihr fällt dabei hauptsächlich die Aufgabe zu, sowohl die gesamte, als auch die relative Menge der Ionen zu regeln. Es handelt sich dabei vor Allem um die sogenannten "fixen Ionen", nämlich solche, die nicht durch den Organismus auf- oder abgebaut werden können und auch im physiologischen Bereich keine Pufferkapazität haben, wie zum Beispiel Natrium-, Kalium-, Calcium-, Chlor-Ionen. Im Gegensatz dazu stehen dann die labilen Ionen wie zum Beispiel das Bicarbonat-, Phosphat- oder Ammonium-Ion (15).

Da die Verdauungsvorgänge überwiegend saure Bestandteile als Endprodukte liefern, die schnell zu einer Übersäuerung des Blutes führen würden, fällt den Nieren als vordringliche Aufgabe die Säure-Ausscheidung zu (39). Dieser Prozeß zerfällt in drei Abschnitte:

1./ Reabsorption des filtrierten Bicarbonats,

2./ Substitution der Wasserstoff-Ionen durch andere Kationen,

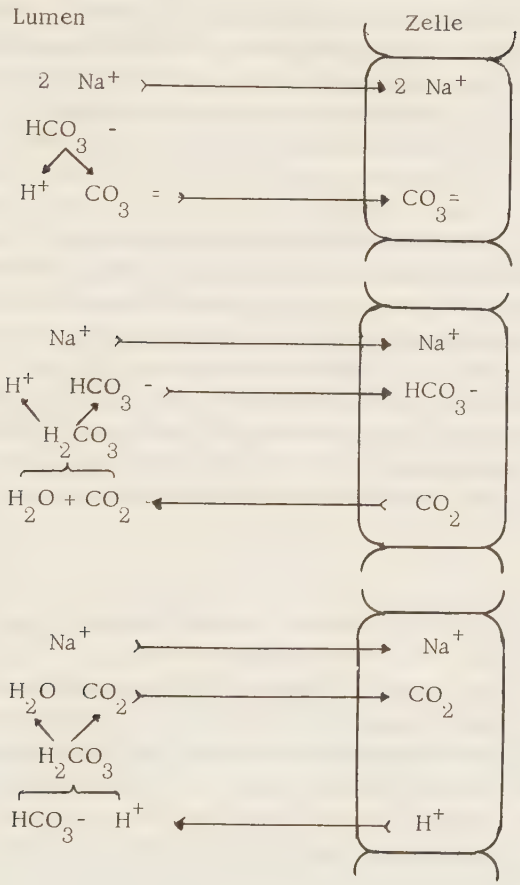
3./ Substitution der Kationen durch Ammonium.

Die Reabsorption des Bicarbonats

Zur Reabsorption des mit dem primären Harn ausgeschiedenen Bicarbonats lassen sich drei Mechanismen angeben, die im einzelnen noch nicht ganz geklärt sind. Auf jeden Fall ist die Resorption so vollständig, daß mit dem Urin praktisch kein Bicarbonat ausgeschieden wird.

Die drei Möglichkeiten sind in den nebenstehenden Abbildungen angegeben. Das aus dem Lumen in die Tubuluszellen zurücktransportierte Natrium wird dabei entweder in äquivalenter Menge mit dem Carbonat-Ion, dem Bicarbonat-

Ion oder mit gelöster Kohlensäure aufgenommen.



Zwischen dem pH und dem Bicarbonat-Gehalt des Urins besteht bei normalen physiologischen Bedingungen ein Zusammenhang insofern, als bei niedrigem Urin-pH fast überhaupt kein, bei hohem pH steigende Mengen Bicarbonat bis zu 300 mMol/L ausgeschieden werden (34). Pitts c.s. (40) fanden bei ihren Untersuchungen, daß bis zu einer Plasma-Bicarbonat-Konzentration von 25 mMol/L praktisch alles Bicarbonat in den Tubuli resorbiert wird und erst bei Konzentrationen darüber hinaus der Harn zunehmende Mengen Bicarbonat enthält. Dieser Mechanismus sei verantwortlich für die Regulation des

Plasma-Bicarbonates. Der wirkliche Vorgang in den Nieren scheint jedoch komplizierter zu sein, da bei einer Hyperventilations-Alkalose, wobei zunächst der Bicarbonat-Gehalt im Plasma gleichbleibt und die Alkalose durch Abnahme des pCO_2 entsteht, die Nieren trotzdem vermehrt Bicarbonat ausscheiden, selbst dann, wenn die Plasma-Konzentration dadurch absinkt. Es muß somit noch ein zusätzlicher Mechanismus bestehen, der die tubuläre Resorption drosselt bei sinkendem pCO_2, trotz gleichbleibender Plasma-Konzentration.

Dies konnten Relman und Mitarbeiter (45) nachweisen; sie sahen bei ihren Experimenten, daß eine Zunahme des Plasma-pCO_2 die Bicarbonat-Rückresorption steigerte und auch den Schwellenwert der Tubuluszellen erhöhte, bzw. eine Abnahme sie herabsetzte. Die glomeruläre Filtrationsmenge wurde durch die Änderung des Plasma-pCO_2 nicht beeinflußt. Allerdings würde eine respiratorische Kompensation einer metabolischen Alkalose, also erhöhtes Bicarbonat im Blut bei erhöhtem pCO_2 nach dem vorhin Gesagten den Schwellenwert erhöhen und so einen gegenteiligen Effekt erzielen. Anscheinend ist es aber in akuten Fällen so, daß die respiratorische Kompensation nachhinkt, so daß der Niere Gelegenheit gegeben ist die Alkalose zuvor zu eliminieren.

Substitution der H-Ionen durch andere Kationen

Die Niere kann das aus den Stoffwechselvorgängen anfallende H-Ion gegen andere Kationen, in der Hauptsache wohl Na-Ionen, im Primärharn austauschen. Diese Urinsäuerung ist ein komplizierter Vorgang und vielen Einflüssen unterworfen. Sie ist hauptsächlich abhängig von

1./ der Bicarbonat-Absorption im proximalen Tubulus und

2./ der H-Ionen-Ausscheidung im distalen Tubulus.

Beide Größen hängen von mancherlei Faktoren ab, wobei die Chlorid-Resorption, Veränderungen des Kalium-Stoffwechsels, Geschwindigkeit der Ausscheidung und Resorption von Natrium-Ionen, Konzentration von anderen Puffersystemen (außer Bicarbonat), Nierendurchblutung, Filtrationsmenge, hormonelle Einflüsse der Nebennierenrinde und nicht zuletzt die eigene Enzymtätigkeit in Bezug auf die Ammoniakproduktion zu nennen wären.

Es hat sich aber gezeigt, daß alle diese Faktoren einen relativ kurz dauern-

den Effekt haben und die Säure-Ausscheidung der Niere über längere Perioden hauptsächlich bestimmt wird durch die primären Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Dabei haben die metabolischen Veränderungen den Vorrang. Simmons c.s. (53) haben bei Hunden bewiesen, daß die Nieren auf eine durch Säure provozierte metabolische Azidose, welche durch eine Hyperventilations-Alkalose kompensiert wurde (konstanter Blut-pH) ebenso reagieren wie auf eine nicht kompensierte Azidose und umgekehrt. Die Nieren scheiden dann einen intensiv sauren Urin mit großer Menge titrierbarer Säure aus.

Bei diesem Ansäuerungsvorgang scheinen auch schwer diffundierende Anionen einen Einfluß zu haben. Bank und Mitarbeiter (1, 2) haben wiederum durch Versuche an Hunden entdeckt, daß man auch ohne metabolische Azidose einen stark saueren Urin mit maximalem Gehalt an titrierbarer Säure gewinnen kann, wenn man den Tieren Infusionen mit tertiärem Natriumphosphat oder auch Natriumsulfat verabreicht, und dabei durch Diät eine Reduktion der Kochsalz-Ausscheidung erreicht hat. Diese Befunde veranlassten sie zu der Hypothese, daß diese schwer diffundierenden Anionen der eigentliche Faktor der Urinsäuerung seien. Dies wird um so wahrscheinlicher, als eine nachfolgende Kochsalzinfusion einen sofortigen Anstieg des pH und Abnahme der Titrationsazidität zur Folge hatte. Eine mögliche Erklärung geben sie, indem sie annehmen, daß die schwer diffusibelen Anionen eine Erhöhung des elektrischen Potentials bewirken, das bereits normalerweise durch die aktive "Natrium-Pumpe" in den tubulären Zellen aufrechterhalten wird. Unter "Natrium-Pumpe" wird dabei der im einzelnen noch nicht geklärte Mechanismus der Na-Resorption verstanden. Die aus dem Blut durch die Glomerula in das Tubulus-Lumen gelangenden, das Tubulus-Epithel nur schwer passierbaren Anionen vergrößern hier die negative Ladung und erhöhen somit die Potentialdifferenz. Als Folge davon wandern dann mehr H-Ionen aus den Zellen in das Lumen, was die Senkung des pH bewirkt. Es wird hier eine passive Wanderung der H-Ionen angenommen, was jedoch nicht ausschließt, daß auch ein aktiver H-Ionen Transport bestehen kann und eine ebenso große Rolle bei der endgültigen Azidifikation des Urins spielt.

Nach Untersuchungen von Sullivan (56) liegen die Ausscheidungsstellen für H-Ionen und Kalium-Ionen in einem sehr distalen Stück des Nephrons nebeneinander, und mehr proximal davon liegt das Areal der Natrium-Resorption. Steigerung der Kalium-Sekretion reduziert die H-Ionen-Ausscheidung und umgekehrt. Sie nehmen daher an, daß der Säure-Base-Mechanismus zusammen mit dem Kaliumspiegel geregelt wird.

Substitution der Kationen durch Ammonium

Dieser entscheidend wichtige Mechanismus stellt dem Organismus die Elektrolyte wieder zur Verfügung, die für die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels notwendig sind, im Primärurin aber dauernd ausgeschieden werden. Dabei kommt der Ammoniakerzeugung eine große Bedeutung zu, und es sei in diesem Zusammenhang darauf näher eingegangen.

DER AMMONIAK STOFFWECHSEL

Schon frühzeitig ist erkannt worden, daß das Ammoniak im menschlichen und im tierischen Organismus unter zwei physiologisch völlig verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden muß (51).

Einmal ist es Abfall- und Endprodukt des Proteinmetabolismus und anderer stickstoffhaltiger Verbindungen des Körpers, und wird wegen seiner toxischen Eigenschaften praktisch völlig aus dem Blut eliminiert und durch die Leber in den nicht giftigen Harnstoff übergeführt (5). Zum anderen wird es als wichtiges Mittel zur Regulierung des Säure-Basenhaushaltes in den Tubuluszellen der Niere gebildet und ausgeschieden (6, 50, 60). Ist die Niere nicht mehr in der Lage genügend Ammoniak zur Verfügung zu stellen, kommt es zum Alkaliverlust und damit zur Azidose.

Entstehung im Organismus

Ammoniak entsteht im Organismus:

A./ Durch den Stoffwechsel der Zellen

a./ in den Körperzellen ganz allgemein. Es bildet sich beim Abbau der Aminosäuren und anderer N-haltiger Substanzen, vor allem in den Muskelzellen als Begleitprodukt der Arbeitsphase (17, 57), aber auch bei der Aktivität der Zellen des Nervensystems (4, 64) und des Darmepithels (17).

b./ in den Tubuluszellen der Nieren im besonderen. Dieses zur Regulierung des Säure-Basenhaushalts von den Tubuluszellen sezernierte Ammoniak erscheint im Urin in Form von Ammoniumsalzen im Gegensatz zu allem anderen im Körper entstehenden Ammoniak, das bei intakter Leberfunktion in Harnstoff überführt und ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden wird (36, 38, 47).

B./ Durch den Stoffwechsel der Bakterien:

a./ durch enzymatischen Abbau der Nahrungsproteine. Im Darm wird unter anderem von den Darmbakterien das aufgenommene Eiweiß enzymatisch abgebaut, wobei durch Desaminierung freies Ammoniak

entsteht. Als Produzent verschiedenster Desaminasen ist besonders Escherichia coli hervorzuheben. Diese enzymatische Aktivität dürfte mengenmäßig die größte Quelle des Ammoniaks im Organismus sein (17).

b./ durch Zersetzung des aus dem Blut in den Darm diffundierenden Harnstoffs (17). Dieser Anteil des Ammoniaks kann nur von Urease produzierenden Bakterien gebildet werden. Als solche kommen neben anderen vor allem die Gattungen Proteus und Staphylococcus in Frage. Da dieses Ammoniak wieder durch das Darmepithel in die Blutbahn aufgenommen und in der Leber zu Harnstoff resynthetisiert wird, bildet sich ein enterohepatischer Kreislauf des Harnstoffs.

C./ Durch Fermentreaktionen nicht bakterieller Art im Darm.
In geringem Maße kann Ammoniak auch durch körpereigene Fermente aus der Desaminierung von Aminosäuren gebildet werden. Dieses hauptsächlich im Dünndarm produzierte Ammoniak entsteht also unabhängig von der Bakterienflora des Darmes.

Gehalt des Ammoniaks im Blut

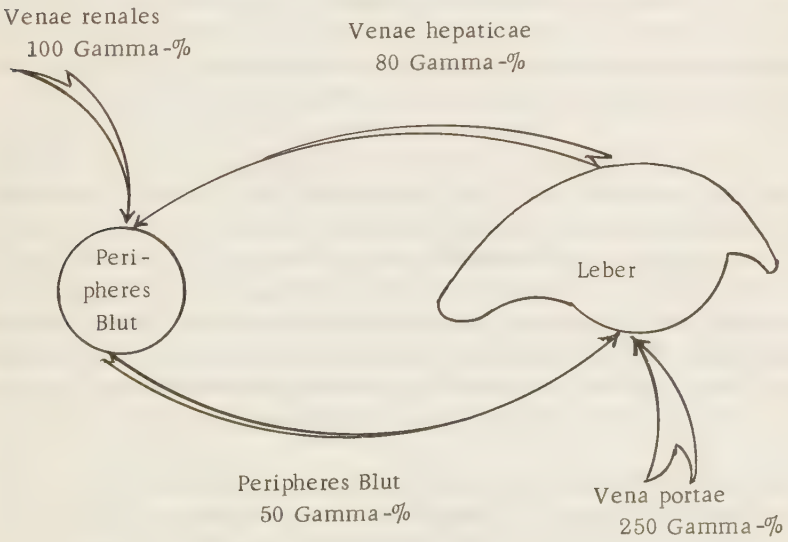
Mit Ausnahme des durch die Tubuluszellen gebildeten Ammoniaks, das zum größten Teile unter Bildung von Ammoniumsalzen direkt in den Urin übergeht, ein kleiner Teil jedoch auch mit dem Nierenvenenblut abgeführt wird, wird alles übrige Ammoniak vom Blutkreislauf aufgenommen. Trotzdem ist beim gesunden Organismus Ammoniak nur in ganz geringen Mengen im Blut vorhanden (9) und beträgt nach van Slyke (28) im venösen Blut im Durchschnitt nur 0,075 bis 0,1 mg%. Lediglich im Blut der Vena Portae und der Vena Renales besteht ein wesentlich höherer Blutspiegel, entsprechend der fortlaufenden Produktion in Darm und Nieren. Im arteriellen Blut liegen die Werte noch niedriger bei etwa 0,02 bis 0,04 mg%, wobei der Gehalt an Ammoniak bei azidotischer Stoffwechsellage abnimmt, bei alkalotischer zunimmt.

Nach Zöllner (67) liegen die Normalwerte beim Menschen zwischen 30 und 90 gamma-%, wobei der wirkliche Gehalt im strömenden Blut noch niedriger liegen dürfte, da beim entnommenen Blut der Ammoniakgehalt schnell ansteigt und im Mittel eine Zunahme von 35 gamma-% erreicht. Man erfaßt nämlich bei der Messung im strömenden Blut vorhandene, Ammoniak abspal-

tende Verbindungen, die die Ergebnisse in nicht streng kontrollierbarer Weise verfälschen. Eine Fehlerquelle kann auch in der Bestimmungsmethode selbst liegen, die meistens das freie Ammoniak-Molekül und das Ammonium-Ion zusammen erfaßt (10). Bei physiologischen Verhältnissen überwiegt im Blut das Ammonium-Ion, wobei sich bei steigendem pH das Gleichgewicht zu Gunsten des freien Ammoniaks verschiebt (63), was von praktischem Interesse ist, da man annimmt, daß die Zellmembranen nur für das nicht ionisierte, giftige NH_3 durchdringbar sind. Bei Mäusen verschiebt sich der Quotient NH_3/NH^+_4 zum Beispiel wie folgt:

Azidose	Blut	pH	7,05	Quotient	NH_3/NH^+_4		0,0063
Normal	"	"	7,48	"	"	"	0,0168
Alkalose	"	"	7,74	"	"	"	0,0306

Nach White soll Ammoniak nicht in meßbaren Mengen im strömenden Blut vorhanden sein (65). Mc Dermott und Mitarbeiter fassen ihre Ammoniak-Bestimmungen beim Menschen übersichtlich im untenstehenden Schema zusammen (28).



Toxicität und Entgiftung

Bereits geringe und über längere Zeit dauernde Erhöhungen des Blut-Ammoniakspiegels üben eine toxische Wirkung auf die Nervenzellen, wahrscheinlich aber auf alle Körperzellen aus. So kann ein irreversibler Schaden am Zentral-Nerven-System entstehen, wenn dieses zu lange einem stark erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes ausgesetzt war, wie dies z.B. an Patienten im Coma Hepaticum beobachtet werden kann (17, 31). Der hierbei wirksame Mechanismus ist noch nicht geklärt, möglicherweise wird der Energie liefernde Tricarbonsäurezyklus blockiert (28). Bei Versuchstieren erwies sich ein Ammoniakgehalt von 7 mg% ausnahmslos als tödlich.

Es ist die Aufgabe der Leber, die Ammoniak-Entgiftung des Blutes vorzunehmen und das Ammoniak in den nicht giftigen Harnstoff überzuführen (5). Die Aufnahme des im Pfortaderblut zugeführten Ammoniaks geschieht dabei so rasch und vollständig, daß das periphere Blut - wie bereits erwähnt - nur Spuren davon enthält; dabei verarbeitet die Leber nicht nur das zugeführte, sondern auch das in ihren eigenen Zellen durch die verschiedensten Desaminierungsvorgänge anfallende NH_3. Es ist daher bei Patienten mit fortgeschrittener Lebercirrhose, wobei die Leberfunktionen weitgehend gestört sind, eine konstante Erscheinung, daß durch den erhöhten Ammoniakspiegel des Blutes die immer wieder beobachteten Vergiftungssymptome am Zentral-Nerven-System auftreten, welche von einer leichten Desorientation bis zum tiefen Coma reichen können (31).

Auch im Tierexperiment sah man bei haemorrhagischem Shock einen Anstieg des Ammoniaks im Blut, was dafür spricht, daß die Leber wesentlich an der Aufarbeitung des NH_3 beteiligt sein müsse, die unter den experimentellen Shock-Bedingungen wegen Durchblutungsmangel dazu nicht mehr fähig ist (21). Versuche mit leberlosen Hunden haben dann endgültig den Beweis erbracht, daß nur die Leber, als einziges Organ, zur Harnstoffsynthese befähigt ist. Der dabei wirksame chemische Reaktionsablauf wurde von Krebs und Henseleit aufgeklärt und ist unter dem Namen Ornithin- bzw. Krebs-Henseleit-Zyklus bekannt. Im Prinzip besteht der Zyklus aus 3 Phasen:

1./	Ornithin + NH_3 + CO_2 - H_2O	------	Citrullin
2./	Citrullin + NH_3 - H_2O	------	Arginin
3./	Arginin + H_2O	------	Ornithin + Harnstoff
Total:	Ornithin + 2 NH_3+CO_2- H_2O	------	Ornithin + Harnstoff.

Durch zahlreiche Ammoniakbestimmungen im Zusammenhang mit Biopsien und pathologisch-anatomischen Befunden konnte auch bei Menschen das Entstehen einer Hyperammonaemie als Folge der Ausschaltung der Harnstoffsynthese in der Leber geklärt werden (17). Hyperammonaemie tritt also auf, wenn

a./ das portale Blut die Leber nicht durchströmt (Portocavaler Shunt), oder

b./ die Leber zur Harnstoffsynthese nicht mehr im Stande ist (terminales Stadium der Lebercirrhose, da die Fähigkeit der Leberzellen zur Harnstoffsynthese mit am längsten erhalten bleibt).

Ob andere Mechanismen eine Hyperammonaemie verursachen können ist nicht bekannt.

Der Organismus ist darüber hinaus nur in sehr begrenztem Umfange in der Lage kompensatorische Mechanismen zur Eliminierung des Ammoniaks bei Versagen der Leber einzuschalten. Zwar vermag das periphere Gewebe erhebliche Mengen von NH_3 aufzunehmen und abzufangen, wahrscheinlich über das Glutamin-Glutaminsäuresystem, und auch über die Lunge können beträchtliche Mengen Ammoniak abgeatmet werden, zumal dieses eine reflektorische Hyperventialtion auslöst (62), doch können alle diese Hilfsmechanismen einen Ausfall der Harnstoffsynthese niemals aufwiegen.

Auch die Niere kann diese Aufgabe nicht übernehmen, da ihre eigene Ammoniakproduktion zur Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichts dient und primär nicht eine Ausscheidungsfunktion hat.

Ausscheidungsmechanismus des Ammoniums

Nachdem Nash und Benedict (33) im Jahre 1921 nachgewiesen hatten, daß das Ammonium, welches im Urin ausgeschieden wird, seinen Ursprung in der Niere selbst hat, war man lange Zeit im Unklaren, aus welchen Vorstufen es gebildet wird (6, 25).

Man dachte zunächst an Harnstoff als Ausgangsmaterial, jedoch konnten van Slyke und Mitarbeiter (55) an Hand ihrer Untersuchungen zeigen, daß aller Harnstoff, der aus dem Nierenblut beim Durchgang durch die Niere entzogen wurde, unverändert im Urin wieder in Erscheinung trat. Selbst bei Erhöhung der Ammoniak-Ausscheidung bei azidotischer Stoffwechsellage, wobei die Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks die des Harnstoffes übertraf, konn-

ten sie keinen Anhalt dafür finden, daß NH_3 aus Harnstoff gebildet wurde. Dasselbe galt für Adenosin und Adenylsäure. Zwar wurde von den Alpha-Aminosäuren des Nierenblutes ein kleiner Teil des Aminstickstoffes verbraucht, diese Menge war aber in jedem Falle zur Erklärung der Bildung des ausgeschiedenen Ammoniums völlig unzureichend. Es blieb wiederum van Slyke und Mitarbeitern vorbehalten in entscheidendem Maße zur Lösung dieses Problems beigetragen zu haben. Sie konnten nämlich nachweisen, daß Glutamin aus dem Plasma des Nierenblutes in viel größeren Mengen verschwand als im Urin nachgewiesen werden konnte, und daß dessen Amidstickstoff ausreichte, um:

1./ alles Ammoniak, das mit dem Blute der Nierenvene abgeführt wurde, und
2./ bis zu 60 % und mehr des Ammoniums, das im Urin ausgeschieden wurde

zu erklären. In den Fällen, in denen der aus dem Nierenblut entfernte Glutamin-Stickstoff nicht genügte zur Erklärung des ausgeschiedenen Ammoniums, reichte der Stickstoff der gleichzeitig desaminierten Alpha-Aminosäuren aus um den Unterschied auszugleichen. Aus den Experimenten ging weiter hervor, daß eine erhöhte Glutaminzufuhr bei azidotischen Tieren (Hunden) die Ammoniumausscheidung im Urin deutlich erhöhte, während in der Alkalose (Bicarbonat) trotz Glutaminzufuhr weniger Ammoniak ausgeschieden, aber auch weniger Glutamin dem Nierenblut entzogen wurde, so daß sich dementsprechend die Blutkonzentration erhöhte.

Sie brachten damit zum ersten Male in vivo den Nachweis einer physiologischen Funktion des Glutamins im Organismus.

Nachdem Glutamin als die hauptsächlichste Vorstufe des in den Nieren gebildeten Ammoniaks erkannt worden war, wurde bei weiteren Untersuchungen beobachtet, daß die NH_3-Ausscheidung parallel mit der Aktivität eines Enzyms, der Glutaminase I verlief (42). Richterich c.s. (46, 47) konnten an Nierenschnitten verschiedener Säugetierarten zwar in allen Nierengebieten eine Aktivität der Glutaminase I nachweisen, das Maximum lag jedoch in der inneren Medulla. Dies war in sofern auffallend, da die histologische Untersuchung dieser Teile nur Sammelrohre oder Papillen zeigte. Sie schlossen daraus, daß die Ammoniakbildung in den Sammelkanälen lokalisiert ist.

Ähnliche Befunde wurden bereits von Walker bei Mikropunktionen von Frosch-Nephronen erhalten, wobei die höchsten NH_3-Konzentrationen in den

Punktaten der Sammelrohre und Ureteren gefunden wurden. Auch Ullrich c.s. kamen bei Analyse des Sammelrohrinhaltes, den sie mittels eines Mikrokatheters bei Goldhamstern gewannen, zu gleichen Ergebnissen (58, 61). Sie nahmen an, daß der größte Teil des im Urin ausgeschiedenen Ammoniums in den Sammelrohren sezerniert wird, wobei an gleicher Stelle auch der Natrium-Ionen-Austausch statfindet. Der Mechanismus dieses Austausches ist noch umstritten; wahrscheinlich wird Ammonium-Glutamat gebildet, dessen NH_4-Gruppe gegen ein Natrium-Ion ausgetauscht werden kann. Unter diesen Voraussetzungen wäre bei der intrazellulären Ammoniumbildung eine besondere Quelle für H-Ionen nicht erforderlich, die Koppelung mit dem Carboanhydrase-Mechanismus nicht nötig.

In diese Richtung weisen auch Versuche von Seldin c.s. (52), die mit Azetazolamid (Diamox) den Carboanhydrase-Mechanismus blockierten, dabei wohl eine Verminderung der titrierbaren Säuren, jedoch eine Erhöhung der Ammoniumausscheidung fanden. Diese scheint also unabhängig von der Carboanhydrase abhängigen Azidifikation des Urins zu sein. Die Ammoniumausscheidung hängt dann nur ab

1./ von der Ammoniumproduktion in den Tubuluszellen und
2./ von dem Diffusionsgefälle zwischen Tubuluszelle und Lumen.

Orloff c.s. (35) fanden bei ihren Experimenten an Hunden eine Abhängigkeit der Ammoniumausscheidung von pH des Urins, wobei die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge des Urins einen unterschiedlichen Einfluß ausübt. Im sauren Bereich bleibt die Ammoniakproduktion konstant, ungeachtet der ausgeschiedenen Urinmenge und unabhängig davon, auf welche Weise eine Diurese-Steigerung erzielt wurde. Im alkalischen Bereich dagegen nimmt die Ammoniakproduktion mit steigender Urinproduktion zu. Zufuhr von Aminosäuren erhöhen die Ammoniakausscheidung und den pH des Urins, der sogenannte Basenhaushalt (s.S.21) änderte sich allerdings nicht übereinstimmend (26).

Diese experimentellen Befunde werden durch die Annahme eines enzymatischen, Ammoniak erzeugenden Prozesses erklärt (23). Das Ammoniak diffundiert aus der Tubuluszelle, wo es entstanden ist, frei nach physikalischen Gesetzmäßigkeiten in die Umgebung, also auch in das Tubulus-Lumen. Hier verbinden sich die neutralen Ammoniak-Moleküle mit den im Urin vorhandenen H-Ionen zum Ammonium-Ion. Dessen wesentlich geringere Diffusionsfähigkeit verhindert ein Zurückdiffundieren aus dem Lumen heraus, es wird daher

mit dem Urin abgeführt. Dadurch entsteht ein ständiges pH-abhängiges Konzentrationsgefälle des Ammoniaks in Richtung von der Tubuluszelle zum Lumen.

Nun kann bei hohem pH-Wert, also geringer H-Ionen-Konzentration genügend NH_3 aus dem enzymatischen Prozeß bereitgestellt werden um die H-Ionen abzubinden, abhängig vom Urindurchfluß. Je mehr jedoch der pH-Wert absinkt, die H-Ionen-Konzentration also zunimmt, erweist sich die Ammoniak-Produktion der Zelle als begrenzender Faktor, und wenn einmal das Leistungsmaximum erreicht ist, bleibt sie konstant und damit unabhängig vom Urindurchfluß. Dieser Punkt ist etwa beim pH 6 erreicht. Bedenkt man, daß eine Änderung des pH um drei Einheiten eine Änderung der H-Ionen-Konzentration um das Tausendfache bedeutet, zur Absättigung also auch tausend Mal mehr Ammoniak nötig ist, so ist leicht einzusehen, daß mit zunehmender Azidität des Urins nicht mehr genügend Ammoniak erzeugt werden kann, um ein Duffusionsgleichgewicht aufrecht zu erhalten.

Diese an Tierversuchen erhobenen Befunde sind nun nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar, doch darf man mit größter Wahrscheinlichkeit annähernd gleiche Voraussetzungen erwarten. Gestützt wird diese Annahme durch einige Beobachtungen an kranken Menschen. So beschreibt Levin (24) einen Fall von medullärer, cystischer Nierendegeneration, bei dem die Ammoniakausscheidung gestört war. Eine spätere Obduktion ließ erkennen, daß die Cysten sich im Markgebiet der Sammelrohre befanden, d.h. cystisch entartete Sammelkanälchen darstellten, und man kann annehmen, daß die hyperplastischen Epithelzellen dieser Kanälchen zur Ammoniakbildung nicht mehr befähigt waren.

Albright (47) vermeldet einen Patienten mit ausgedehnten Verkalkungen der Pyramiden und ebenfalls gestörter Ammoniakausscheidung; ebenso Baines (47) einen Fall mit starken Calcifikationen des Nierenbeckens und der Pyramiden. Bei diesem letzteren erwiesen sich die Tubuli histologisch unverändert. Demgegenüber beschrieb Oliviera zwei Patienten mit tubulärer Nekrose und gestörter H-Ionen-Produktion, aber intakter NH_3-Ausscheidung, ein Hinweis dafür, dass H-Ionen und Ammoniak an verschiedenen Stellen im Nephron entstehen.

Einfluß der Stoffwechsellage

Die Stoffwechsellage ist gegeben durch den Stand des Säure-Basen-Gleichgewichts.

Definitionsgemäß ist eine Säure jeder Stoff, der in wässeriger Lösung Protonen abgibt, eine Base jeder Stoff, der Protonen aufnehmen kann. Dabei kann ein und derselbe Stoff sowohl Säure als auch Base sein, in Abhängigkeit des herrschenden pH, d.h. der vorhandenen H-Ionen-Konzentration wie z.B. das Bicarbonat-Ion.

Es gibt im Organismus zwei Arten von Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes:

1./ Die respiratorischen, welche nur vom Kohlendioxyd-Gehalt des Blutes abhängig sind und deren Regulierung ausschließlich durch die alveoläre Lungenventialtion stattfindet. Maßeinheit ist der pCO_2=partieller CO_2-Druck im arteriellen Blut. Er beträgt 35 - 43 mmHg (venös 46 - 58 mmHg).

2./ Die metabolischen, welche alle anderen Säuren und alle Basen umfassen und deren Regulationsorgan die Nieren sind. Maßeinheit ist das "Standard-Bicarbonat", das ist eine standardisierte Bicarbonatbestimmung im Vollblut bei 38° C und vollständig oxygeniertem Haemoglobin bei einem pCO_2 von 40 mm Quecksilberdruck. Die Normalwerte liegen zwischen 19 und 24 mMol/L.

Die Resultante beider Größen ergibt den pH des arteriellen Blutes, der sich nach der

Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung

$$pH = 6{,}11 + \log \frac{HCO_3^-}{pCO_2 \times 0{,}03}$$

errechnen läßt, und der zwischen 7,35 und 7,45 schwankt. (Der pH des venösen Blutes ist etwas niedriger und liegt zwischen 7,26 und 7,36).

Der Organismus ist mit seinen Regeleinrichtungen bestrebt diesen pH-Wert konstant zu erhalten, d.h. also den Bicarbonatgehalt und den Kohlendioxyddruck im selben festen Verhältnis zueinander einzuregulieren.

Man definiert nun Azidosen als Zustand der Übersäuerung oder Basenverarmun oder beider kombiniert, Alkalosen als Zustand der Basenanreicherung oder Säure-Verarmung oder beider kombiniert.

Es ergibt sich folgende Einteilung:

Metabolische Azidose = durch Stoffwechselvorgänge erniedrigtes Standard-Bicarbonat.

nicht kompensiert = der pCO_2 ist nicht erniedrigt, der pH daher erniedrigt.

teilweise kompensiert = der pCO_2 ist auch erniedrigt, der pH bleibt erniedrigt.

kompensiert = der pCO_2 ist soweit erniedrigt, daß der pH normal bleibt.

Metabolische Alkalose = durch Stoffwechselvorgänge erhöhtes Standard-Bicarbonat.

nicht kompensiert = der pCO_2 ist nicht erhöht, der pH daher erhöht.

teilweise kompensiert = der pCO_2 ist auch erhöht, der pH bleibt erhöht.

kompensiert = der pCO_2 ist soweit erhöht, daß der pH normal bleibt.

Respiratorische Azidose = durch Hypoventilation erhöhtes pCO_2.

nicht kompensiert = Standard-Bicarbonat nicht erhöht, daher der pH erniedrigt.

teilweise kompensiert = Standard-Bicarbonat erhöht, der pH bleibt erniedrigt.

kompensiert = Standard-Bicarbonat soweit erhöht, daß der pH normal bleibt.

Respiratorische Alkalose = durch Hyperventialtion erniedrigtes pCO_2.

nicht kompensiert = Standard-Bicarbonat nicht erniedrigt,

daher der pH erhöht.

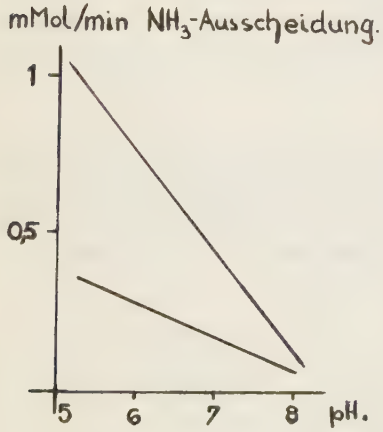
teilweise kompensiert = Standard-Bicarbonat erniedrigt, der pH bleibt erhöht.

kompensiert = Standard-Bicarbonat soweit erniedrigt, daß der pH normal bleibt.

An Hunden wurde festgestellt, daß die metabolischen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes auf den Ausscheidungsmechanismus der Nieren einen beherrschenden Einfluß ausüben (53).

So stieg bei metabolischer Azidose (43) die NH_4 - Ausscheidung und die titrierbare Säure im Urin an, während die Bicarbonat-Ausscheidung bis auf praktisch Null absank. Dieser Effekt stellte sich auch ein, wenn die metabolische Azidose durch eine Hyperventialtions-Alkalose kompensiert wurde. Das entsprechende gilt auch für die metabolische Alkalose, wobei der Urin alkalisch reagierte, auch bei einer kompensierenden respiratorischen Azidose mit erhöhtem pCO_2 (7).

Bei der reinen respiratorischen Azidose, die durch Inhalation von CO_2-Luftgemischen bei Hunden erzeugt wurde, stellten Dornman und Mitarbeiter die gleichen Erscheinungen fest. Im Blut ist der pCO_2 erhöht, der pH erniedrigt, im Urin die Ausscheidung von Ammoniak und titrierbarer Säure erhöht. Besteht jedoch gleichzeitig eine metabolische Alkalose, so reagierte der Urin alkalisch.



Die Ammoniak-Ausscheidung richtet sich im wesentlichen nach zwei Faktoren:

1./ nach der Azidität des Urins
2./ nach dem Säure-Basen-Gleichgewicht.

In jedem Fall verläuft sie proportional mit dem Urin-pH (44), wie nebenstehende Abbildung zeigt (Hund).

Werden Hunde mit vorwiegend vegetarischer Kost gefüttert, wobei basische Stoffwechselprodukte entstehen, wird im Urin wenig Ammoniak ausgeschieden, (0,7 - 0,85 g/24^h); Fleischkost gibt vorwiegend saure Stoffwechselprodukte, wobei im Urin viel NH_3 ausgeschieden wird (1,2 - 1,6 g/24^h). Bei diabetischer Azidose wurden bis 12 g/24^h ausgeschieden. Die dabei beobachtete Tatsache, daß die Ammoniumproduktion der Säurebelastung nachhinkt und erst später kontinuierlich ansteigt, wird durch Pitt c.s. (40, 41) erklärt durch

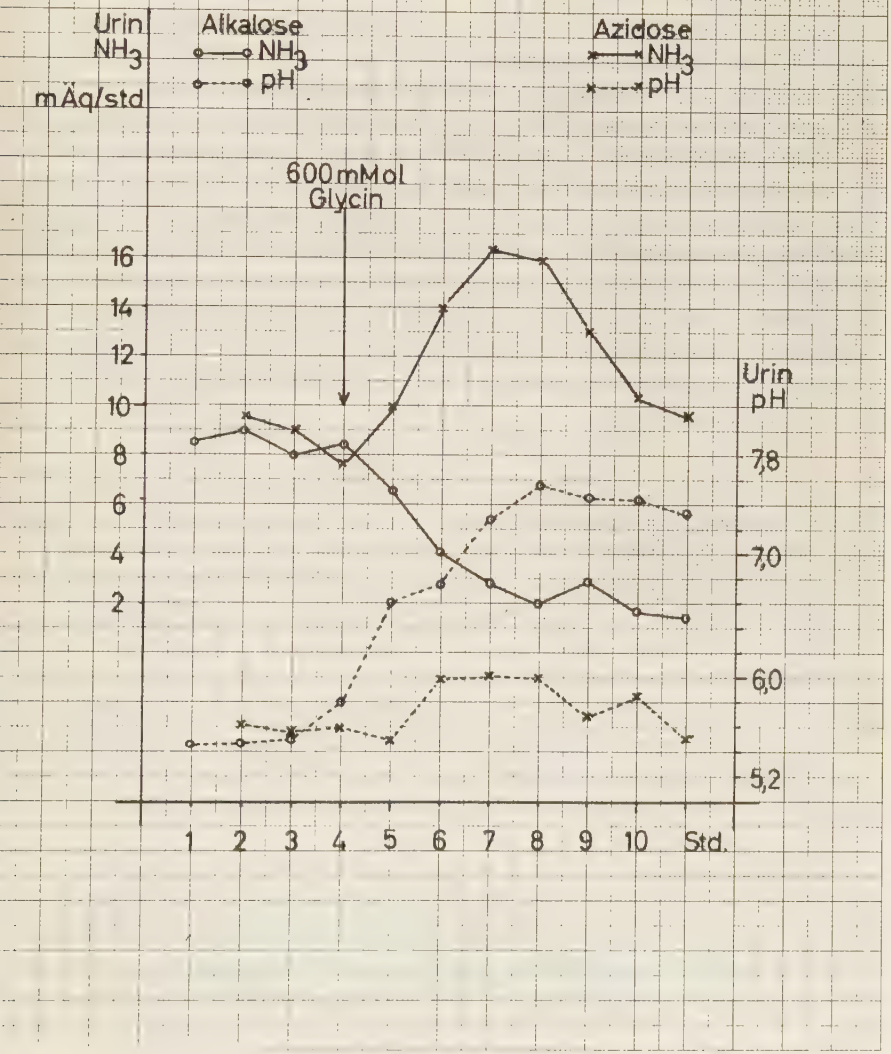
1./ langsame Konzentrationserhöhung von Glutaminasen und Amino-Oxydasen in den Tubuluszellen und
2./ möglicherweise erst über eine Stimulierung von Seiten der Nebennieren-Rindenhormone, wobei offensichtlich die Azidose als "stress"-Situation aufgefaßt wird.

Madison und Mitarbeiter ermittelten die Ammoniak-Ausscheidung beim Menschen nach oraler Gabe von Glyzin bei Alkalose und Azidose (27). Dabei fanden sie, daß die erhöhte Ammoniak-Ausscheidung im Urin, die prompt der Einnahme der Aminosäure (Glyzin) folgte ohne Ausnahme von einer Erhöhung der Titrations-Azidität begleitet wurde. Dies widersprach den Ergebnissen bei Hunden, die nach Infusion von Alanin keinen Säure-Anstieg im Urin zeigten (26, 35). Sie geben dafür zwei Erklärungen: der erhöhte pH des Urins nach erhöhter Ammonium-Ausscheidung bei Azidose ist entweder verursacht durch

a./ erhöhte Diffusion von NH_3 von der Tubuluszelle zum Lumen, wobei H-Ionen abgebunden werden, die ihrerseits wieder gegen Natrium-Ionen ausgetauscht sind, oder durch
b./ erhöhten Austausch von zellulären Ammonium-Ionen gegen Natrium-Ionen des Urins, die sonst gegen H-Ionen ausgetauscht worden wären.

Diese Experimente zeigen auch, daß eine akute, durch Bicarbonat erzeugte Alkalose, die auf eine chronische, durch Ammonium-Chlorid aufrecht erhaltene Azidose aufgepfropft wird, die Erhöhung der Ammonium-Ausscheidung bremst, ja selbst kompensieren und erniedrigen kann (siehe Abbildung).

Effekt einer akuten Alkalose auf die Ammoniak-ausscheidung im Urin nach Glycin-Applikation



Ammoniumproduktion und Anfälligkeit der Niere

In Verbindung mit der Ammoniakproduktion in der Niere weist Beeson (3) auf einen interessanten Zusammenhang mit bestimmten Nierenerkrankungen. Es fällt immer wieder auf, daß die Niere besonders empfindlich und anfällig für Infektionen von Coli-Bakterien ist. Diese sind beim Menschen die häufigste Ursache der Pyelonephritis, werden jedoch bei Erkrankungen anderer Organe als alleinige Ursache nur selten gefunden.

Tierversuche, die von Beeson durchgeführt wurden, haben Folgendes ergeben. Während große Mengen von intravenös oder selbst intraperitoneal eingebrachten Bakterien ohne Todesfolge und oft sogar ohne lokale Infektion vertragen wurden, entstanden durch Inokulation einer ganz geringen Anzahl Bakterien (10 - 100 Einzelindividuen) in die Niere selbst starke akute Infektionen. Diese isolierte Empfindlichkeit des Nierenmarks liegt nach Beeson in einer Inaktivierung des Komplements begründet, das in der gesamten Blutbahn für die bakteriziden Eigenschaften des Serums verantwortlich ist. Die Untersuchungen zeigten dabei, daß dieser Anti-Komplement-Effekt in den Tubuli gelegen sein mußte und daß im Mechanismus der Komplement-Bindungsreaktion NH_3 und primäre Amine als Inhibitoren wirken. Ein Zusammenhang zwischen Ammoniak-Produktion und Inaktivierungsprozeß ist also sehr wahrscheinlich.

DIE TITRATIONS-AZIDITÄT

Der Begriff der Titrations-Azidität bildete sich zusammen mit dem Begriff des Bicarbonat-Verlustes heraus, als Gamble (15) seinen Begriff des Basenhaushaltes (Base Economy) definierte. Er meinte damit ursprünglich die Einsparung von Serum-Bicarbonat, welche durch die Ausscheidung von sauren Radikalen im Organismus erzielt wurde.

Werden saure Radikale, also Kationen in der Form der neutralen Salze im Urin ausgeschieden, so ändert sich an der sogenannten Alkali-Reserve im Organismus nichts, da ja gleichzeitig äquivalente Mengen an Basen mit ausgeschieden werden. Nur die Ausscheidung von Säuren in freier Form, oder als Ammoniumsalz, beeinflußt die Alkali-Reserve, da für jedes ausgeschiedene H- bzw. NH_4- Ion ein Alkali-Ion im Organismus verbleibt. Nach Gamble ist daher die Summe der freien Säure und des Ammoniums im Urin ein Maß für den Basenhaushalt. Im alkalischen Urin existiert keine freie Säure, sondern man findet statt dessen große Mengen von alkalischem Bicarbonat. Dies stellt einen echten direkten Verlust der Alkali-Reserve dar. Zur Berechnung des Basenhaushalts muß daher dieser Anteil von der Summe des Ammoniaks und der freien Säure abgezogen werden, also

Basenhaushalt = freie Säure + Ammoniak - Bicarbonat

Die freie Säure entspricht dabei der im Urin titrierbaren Säure, das heißt aller verfügbaren H-Ionen, und wird nach der Methode von Henderson, Palmer (18, 19) definiert als die Säure, die bis zum pH des normalen Plasmas, 7,4 als Endpunkt titriert werden kann. Statt "titrierbare Säure" wird auch der Ausdruck "Titrations-Azidität" verwendet.

Während also die Azidität des Urins durch die momentan herrschende Wasserstoff-Ionen-Konzentration bestimmt und durch den gemessenen Ausgangs-pH gegeben ist, zeigt die Titrations-Azidität den gesamten H-Ionen-Vorrat bis zum pH 7,4 an, wie er durch Titrieren mit Base bestimmt werden kann, und wobei die verbrauchte Laugenmenge als Maß dient.

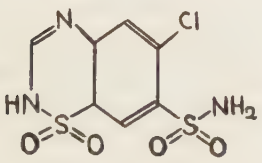
Untersuchungen des Urins haben ergeben, daß für die Titrations-Azidität in der Hauptsache das saure Phosphat BH_2PO_4 verantwortlich ist (18, 19). Mit zunehmendem pH des Urins verschiebt sich das Verhältnis von saurem, primärem Phosphat zum sekundären Phosphat B_2HPO_4 zu Gunsten des letzteren, bis beim pH von 7,4 etwa 80 % des gesamten Phosphates als B_2HPO4 vorliegt.

In geringerem Maße spielen noch organische Puffersäuren eine Rolle, von denen nur die Beta-Hydroxy-Buttersäure bis jetzt in größeren Mengen gefunden wurde. Sie kommt vor allem bei Diabetes Mellitus und anderen, eine Ketose erzeugenden Krankheiten vermehrt im Urin vor. Bei einer Dissoziations-Konstanten von 2×10^{-5} und einem Ausgangs-pH des Urins von etwa 5 liegt ungefähr 50 % dieser Säure als freie Säure vor, während sie beim pH 7,4 praktisch total neutralisiert ist. Diese 50 % der freien Säure werden beim Titrieren erfaßt, so daß die Natur der titrierbaren Säure im Urin zum größten Teil aus diesen beiden Komponenten, nämlich saurem Phosphat und Beta-Hydroxy-Buttersäure besteht.

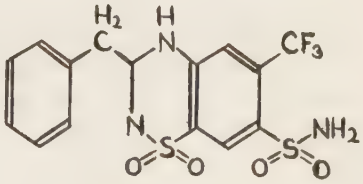
DAS 3-BENZYL-6-TRIFLUORMETHYL-7-SULFAMINYL-3, 4-DIHYDRO-1, 2, 4-BENZOTHIADIAZIN-1, 1-DIOXYD, (BENZYLRODIURAN).

In der Entwicklung zu immer wirksameren Diuretica gelang Novello und Sprague 1957 die Synthese des Chlorothiazids (Chlotride), das wegen seiner günstigen diuretischen Eigenschaften die Aufmerksamkeit auf die Gruppe der Benzothiadiazine lenkte (22).

Systematische Abwandlungen der Seitenketten im Benzolring und im Thiadiazinring ließen eine gewisse Abhängigkeit der diuretischen Eigenschaften von der Art und der Stelle der Substituenden erkennen. Schließlich erwies sich das Benzylrodiuran mit einer Trifluoromethylgruppe am Benzolring und einer Benzylgruppe am C-Atom des Thiadiazins als besonders wirkungsvoll.



Chlorothiazid



Benzylrodiuran

Nach Untersuchungen von Milne (29) ist Benzylrodiuran weitgehend fettlöslich im Gegensatz zum vornehmlich wasserlöslichen Chlorothiazid. Diese gute Fettlöslichkeit soll durch die aromatische Seitenkette, sowie die Sprengung und Hydrierung der Doppelbindung im Thiadiazinring erreicht worden sein. Ihr ist es hauptsächlich zu verdanken, daß das Benzylrodiuran aus dem Darm praktisch vollständig aufgenommen werden kann, während vom Chlorothiazid etwa 85 % mit den Faeces verloren geht.

Auch intravenös verabreichtes Chlorothiazid ist wegen seiner schnellen Eliminierung durch die Nieren nur ein mäßig starkes Diureticum im Vergleich zum Benzylrodiuran, für dessen ungewöhnlich starke Wirkung bis jetzt noch keine befriedigende Erklärung gefunden werden konnte. Die hydrierte Doppelbindung führte eine auffallende Wirkungssteigerung herbei, eine weitere scheint

darin zu bestehen, daß die im Organismus entstehenden Abbauprodukte selbst wieder diuretische Wirkungen zeigen, wie dies bei Trifluoromethyl-Disulfamylanilin - einem der Abbauprodukte des Benzylrodiuran- nachgewiesen ist. Chlorothiazin wird demgegenüber unverändert ausgeschieden.

Alle Benzothiadiazine werden selektiv in der Nierenrinde angereichert dank der Ausscheidung im proximalen Tubulus. Ihre Hauptwirkung scheint darin zu bestehen, das Natrium- und Chlortransportsystem in der Tubuluszelle zu blockieren, so daß eine Kochsalzausschwemmung resultiert. Die Wirkung auf Kalium-Ionen ist unterschiedlich und ist beim Benzylrodiuran ausgesprochen gering, wodurch praktisch kein Kaliumverlust entsteht; das Gleiche gilt auch für Bicarbonat (32). Ihre Wirkungsweise besteht also nicht in einer Hemmung des Carboanhydrase-Systems, wie dies z.B. bei Azetazolamid der Fall ist.

Während nun über die Wirkung auf Elektrolyte im Schrifttum eine einheitliche Auffassung besteht, findet man für die Ausscheidung von Ammoniak verschiedene Angaben. So fand Richterich einmal eine Zunahme, ein ander Mal eine Abnahme der Ammoniakausscheidung. Rissel (48) fand sie wechselnd, allerdings bei Patienten mit Lebercirrhose, während Ford zuerst eine Erniedrigung der Ammoniakausscheidung als unmittelbare Wirkung des Benzylrodiurans, jedoch nach 24 Stunden einen geringen Anstieg feststellen konnte (14).

METHODE

Nachdem die Ammoniumausscheidung sich als eine Funktion der Zellen der Sammelrohre erwiesen hat und das Ammonium-Ion in einfacher Weise durch Titrieren quantitativ nachgewiesen werden konnte, sollte nun versucht werden pH-Kurven von verschiedenen Urinen aufzuzeichnen und sie miteinander zu vergleichen. Möglicherweise ergäbe sich daraus eine einfache Methode, Störungen der Nierenfunktionen frühzeitig zu entdecken. Zur Steigerung der Diurese wurde Benzylrodiuran gewählt, da diese Substanz die Zusammensetzung der Elektrolyte im Urin am geringsten verändert und auf die Ammoniumausscheidung keinen deutlichen Einfluß hat.

Vorbereitung der Patienten

Untersucht wurde der Urin von 41 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik, Tübingen, wovon die eine Hälfte nierengesund, die andere Hälfte an den Nieren erkrankt war.

Als nierengesund galten Patienten, die aufgrund der Anamnese, des klinischen Untersuchungsbefundes und der Laboratoriums-Ergebnisse keine Erkrankungen der Nieren zeigten. Als nierenkrank galt, wer nach denselben Gesichtspunkten an den Nieren funktionell geschädigt war. Es wurde dabei getrachtet Patienten aus allen Gruppen der Nierenerkrankungen zu wählen.

Um die Zusammensetzung des Urins nach Möglichkeit von der Ernährung her nicht zu beeinflussen, bekamen alle Patienten am Tage der Untersuchung eine einheitlich zusammengesetzte Kost mit einem Nährwert von etwa 1500 Kalorien nach folgender Zusammenstellung (Standardkost):

Morgens	:	1	Doppelwecken
		30 gr.	Marmelade
		15 "	Butter
		300 "	Kaffee und 50 gr. Milch
Mittags	:	200 gr.	Kartoffeln
		50 "	Rindfleisch (gekocht)
		100 "	Bratensoße

		150 gr.	Möhrengemüse
		50 "	helle Soße
Nachmittags	:	300 gr.	Kaffee und 50 gr. Milch
Abends	:	150 gr.	Brot
		15 "	Butter
		80 "	Lyoner Wurst
		300 "	Tee und 20 gr. Zucker

Von den Patienten wurden sieben Harnproben untersucht, die nach folgendem Schema gewonnen wurden:

1./ Sammelurin vom Vorabend ab 17 Uhr nach dem Abendessen bis 7 Uhr morgens. Danach Standard-Frühstück.

2./ Zweistündige Urinportion von 7 - 9 Uhr. Danach 3 Tabletten Benzylrodiuran.

3./ " " " 9 - 11 " . Danach Standard-Mittagessen.

4./ " " " 11 - 13 " .

5./ " " " 13 - 15 " .

6./ " " " 15 - 17 " . Danach Standard-Abendessen.

7./ Sammelurin nach dem Abendessen bis zum nächsten Morgen um 7 Uhr.

Aufzeichnung der Kurven

Von den so erhaltenen 7 Urinportionen wurde jeweils Menge und spezififsches Gewicht bestimmt, sowie kryoskopisch die Gefrierpunkterniedrigung zur Kontrolle der gelösten Stoffe. Von einer Probe von 10 ccm wurde durch Titration eine pH-Kurve aufgezeichnet, wobei alle 7 Kurven auf dasselbe Blatt geschrieben und zur Kennzeichnung in verschiedenen Farben ausgeführt wurden. Diese "Kurvenscharen" sind der Ausgangspunkt aller weiteren Betrachtungen.

Das Aufzeichnen der pH-Kurven erfolgte mit dem Titriergerät "Potentiograph" der Firma Metrohm A.G., Herisau. Dieses Gerät besteht aus zwei Teilen, erstens einem automatisch arbeitenden Titriergerät mit Platin-Elektrode und magnetischem Rührwerk, und zweitens einem Schreibegerät mit elektrisch gesteuertem Schreibstift zur Aufzeichnung der Kurven auf Millimeterpapier. Beide Teilgeräte sind mit einer flexiblen Achse so miteinander verbunden, daß das Millimeterpapierblatt in seiner ganzen Länge unter dem Schreibstift hindurchläuft, während gleichzeitig 10 ccm Titriermittel in konstantem Zustrom in das Elektrodengefäß eintropfen. Während der Titration wird die pH-Kurve in Abhängigkeit der H-Ionen-Konzentration durch den Schreibstift auf das Millimeterpapier aufgezeichnet. Die Titrationsgeschwindigkeit ist innerhalb weiter Grenzen stufenlos regelbar.

Über die Reproduzierbarkeit und Wiedergabegenauigkeit der Kurven sei auf die Dissertation von K. Conrad, Tübingen verwiesen (8), wobei folgende Punkte hier zusammengefaßt werden:

1./ Am Metrohn-Gerät ist eine eindeutige Produzierbarkeit der Titrationskurven festgestellt worden.

2./ Die Titrationskurven hängen in direkter Proportionalität ab von der molaren Konzentration des Puffers und dem Verbrauch an Titrationsmittel.

3./ Die Kurven ein und derselben Urinportion sind deckungsgleich (10 x hintereinander geschrieben).

4./ Die Kurven erlauben in jedem Punkt eine Ablesung der molaren Konzentration des Puffers.

5./ Urin unter Luftabschluß (Paraffinöl) bewahrt, erfährt innerhalb der ersten 5 Stunden keine mit dem Gerät erfaßbaren Veränderungen.

6./ Bei längerem Stehen, oder beim Stehen unter Luftzutritt schon nach einer Stunde, entsteht eine deutliche Verschiebung der Kurve nach dem alkalischen Bereich.

7./ Bei reiner Puffersubstanz ist die Pufferkurve mathematisch festgelegt und der pK liegt immer beim gleichen pH-Wert, unabhängig von der molaren Konzentration.

8./ Bei Anwesenheit anderer Substanzen verschiebt sich der theoretische pK um geringe Beträge nach höheren oder niedereren

pH-Werten in Abhängigkeit von Art und Konzentration dieser Beimengungen.

9./ Gemische von reinem primärem Alkaliphosphat und Ammoniumchlorid ergeben eine Titrationskurve, die der wirklichen Urinkurve in ihren wesentlichen Teilen ähnlich ist.

10./ Der Ausgangs-pH und die Titrations-Azidität (= titrierbare Säure) bestimmen nicht eindeutig eine Urin-Titrationskurve. Diese sagen also mehr aus als nur diese beiden Größen.

Auswertung der Kurven

Alle Kurven sollen so betrachtet werden, daß in dem Bezugssystem auf der X-Achse (Abszisse) die pH-Werte aufgetragen sind von links nach rechts ansteigend, und auf der Y-Achse (Ordinate) die Menge des zugegebenen Titrationsmittels in ml. Dabei entsprechen 2,5 cm auf der Abszisse einer pH-Einheit und 4 cm auf der Ordinate einem ml. Titrationsflüssigkeit ist 1/10-n NaOH, titriert wurde bis zum pH 11, was im Allgemeinen mit 10 ml Titrationsmittel erreicht wurde. Da zur Titration einer Probe von 10 ml eine 1/10-n Lösung verwendet wurde, entspricht einem ml zugegebener Titrationsflüssigkeit 1 mAeq/100 ml.

Bei dieser Betrachtungweise beginnt die Kurve meistens im Gebiet zwischen pH 5 bis 7, dem sogenannten Ausgangs-pH, mit einer Rechtskrümmung, die ziemlich schnell beim Wendepunkt 1 in eine Linkskrümmung übergeht. Dieser Teil wird praktisch allein vom Phosphat-Puffersystem bestimmt. Im weiteren Verlauf beginnt der Ammoniumgehalt die Kurve mitzubestimmen, wobei sich beim Wendepunkt 2 der pK des Ammoniaks manifestiert und die Kurve wieder in eine Rechtskrümmung übergeht. Der restliche Verlauf der Kurve wird ausschließlich von der Ammoniak-Pufferung bestimmt, die beim Wendepunkt 3 beendet ist; danach läuft die Kurve in einer Linksbiegung asymptotisch aus, (Abb. 8).

Da der letzte Teil der Kurve nur vom Ammoniumgehalt des Urins bestimmt ist, wobei die beiden letzten Wendepunkte 2 und 3 den pK, bzw. den Endpunkt der Ammoniaktitration darstellen, läßt sich der Gesamt-Ammoniakgehalt auf einfache Weise berechnen. Wie aus der physikalischen Chemie bekannt ist, setzen sich Titrationskurven aus 2 punktsymmetrisch gleichen Teilen zusammen, wobei der pK die Mitte bildet. Hat man somit den pK und den Endpunkt der

Titration (also Wendepunkt 2 und 3), so läßt sich der Beginnpunkt theoretisch finden, indem man den Abstand zwischen Wendepunkt 2 und 3 auf der Kurve nach vorne abträgt. Man erhält so den Punkt 1'. Unsere Kurven zeigen dort natürlich keinen besonderen Punkt, da an dieser Stelle der Übergang von zumindest 2 Puffersystemen stetig verläuft. Der Anfangspunkt der Ammoniak-Titration fällt daher im Allgemeinen nicht mit Wendepunkt 1 zusammen.

Eine gewisse Schwierigkeit bereitete das Auffinden dieser Wendepunkte. Sie liessen sich jedoch durch Anvisieren des in Augenhöhe gehaltenen Blattes mit genügender Genauigkeit finden.

Alle Kurven wurden aufgrund dieser Überlegungen in 2 Teile zerlegt, nämlich in den auf obige Weise errechneten Ammoniak-Puffergehalt (also zwischen Punkt 1' und 3) und den Restpuffergehalt (Beginn der Kurve bis Punkt 1'), der zum größten Teil aus dem Phosphatpuffer besteht. Die auf diese Weise gefundenen Werte wurden in Tabellen zusammengefaßt. Dabei bedeuten:

Spalte 1: Uhrzeit der jeweiligen Urinportion, wobei unter 0700 Uhr der erste Sammelurin der vorangegangenen Nacht, und unter der Bezeichnung S.U. der zweite Sammelurin der folgenden Nacht steht (jeweils 14 Stunden).

Spalte 2: Urinmenge in ml.

Spalte 3: Aktuelles oder Ausgangs-pH der Urinportionen.

Spalte 4: Verbrauch an Titrationsmittel (n/10 NaOH) in ml für die Ammoniak-Titration. (Zwischen den Punkten 1' und 3).

Spalte 5: Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die gesamte Urinportion, (Ammoniakpuffer).

Spalte 6: Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die Urinausscheidung pro Minute. (Ammoniakpuffer).

Spalte 7: zugehöriger pH-Bereich der Ammoniak-Titration zwischen Punkten 1' und 3.

Spalte 8: Verbrauch an Titrationsmittel für die Gesamttitration (Beginn der Kurve bis Punkt 3).

Spalte 9: Verbrauch an Titrationsmittel für den Restpuffergehalt (Beginn der Kurve bis Punkt 1').

Spalte 10: Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die ge-

samte Urinportion (Restpuffer).

Spalte 11: Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die Urinausscheidung pro Minute (Restpuffer).

Aus diesen Tabellen wurden wiederum bestimmte Wertepaare zueinander in Beziehung gesetzt und zur grafischen Darstellung in Punktscharen zusammengefaßt. Dabei sollte vor allem die Abhängigkeit vom aktuellen pH geprüft werden. Folgende Punktscharen wurden angefertigt:

Punktschar I : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel für die Gesamttitration (Spalte 8).

Punktschar II : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel für die Ammoniaktitration (Spalte 4).

Punktschar III : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel für den Restpuffergehalt (Spalte 9).

Punktschar IV : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die Minuten-Ausscheidung, bezogen auf die Gesamttitration.

Punktschar V : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die Minuten-Ausscheidung, bezogen auf die Ammonium-Titration (Spalte 6).

Punktschar VI : Aktuelles pH gegen Verbrauch an Titrationsmittel, umgerechnet auf die Minuten-Ausscheidung, bezogen auf die Restpuffer-Titration (Spalte 11).

Punktschar VII : Ausscheidung von NH_3 pro Minute gegen Ausscheidung von Urin pro Minute.

Punktschar VIII: Ausscheidung von Restpuffer pro Minute gegen Urin-Ausscheidung pro Minute.

Alle Punktscharen wurden für jede der 7 Urinportionen einer Person, also für jede einzelne Kurve getrennt angefertigt, um gegebenenfalls Verschiebungen im Tagesablauf oder andere Einflüsse beurteilen zu können. Sie wurden mit den Ziffern 1 bis 7 gekennzeichnet. Außerdem wurden sie für Kranke und Gesunde gesondert aufgezeichnet und mit den Buchstaben G. bzw. K. versehen.

Gesonderte grafische Darstellungen wurden angefertigt für die Durchschnitts-

werte der Ammonium-Ausscheidung in 10 ml Urin (Abb. 2) und pro Minute (Abb. 4), für die Restpuffer-Ausscheidung in 10 ml Urin (Abb. 3) und pro Minute (Abb. 5), und für die Gesamtpuffer-Ausscheidung in 10 ml Urin (Abb. 1) und pro Minute (Abb. 6), wiederum getrennt für Nierenkranke und Nierengesunde. Ebenso wurden die Durchschnittswerte des aktuellen pH (Abb. 7), nach Kranken und Gesunden getrennt dargestellt.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der Kurvenscharen fällt sofort der Unterschied zwischen der Gruppe der Gesunden und der Kranken auf. Die Kurven der Gesunden sind weit auseinander gerückt und jede der einzelnen Kurven zeigt einen individuellen Verlauf (s.Abb. 9). Die Wendepunkte folgen einander in großen Abständen, nicht selten erst bei Titrationsmengen von mehr als 10 ml n/10 NaOH. Je steiler die Kurve verläuft, desto mehr Puffersubstanz wurde im Urin ausgeschieden.

Ganz anders dagegen erscheint das Bild bei den Nierenkranken. Die Kurven verlaufen mehr parallel in einem engen pH-Bereich, ihr Beginn ist flach, die Wendepunkte rücken näher aufeinander und nie wird mehr als 10 ml Titrationsmittel verbraucht. Im Extremfall zeigen alle 7 Kurven, in einem schmalen Band ohne deutliche Wendepunkte parallel verlaufend, das gleiche Bild einer Exponentialkurve, wie sie durch einfaches Verdünnen von n/10 NaOH auch entstehen würde (s.Abb. 10).

Der Kranke scheidet also weniger Puffersubstanz aus, der Urin ist weniger konzentriert, im Extremfall enthält er kaum noch Ammonium und ganz wenig Restpuffer.

Aus der grafischen Darstellung des aktuellen pH (Abb.7), d.h. der Durchschnitts-pH-Werte aller Beginnpunkte der Urinkurven, zeigt sich, daß nach der Einnahme von Benzylrodiuran der Urin schnell alkalischer wird, und zwar bei Kranken und Gesunden. Dieser Effekt wird bei den Gesunden jedoch bereits am Nachmittage wirksam kompensiert, bei den Kranken aber nur andeutungsweise ausgeglichen. Bei den letzteren ist der folgende Nachturin nur schwach sauer, die Ausgangslage also selbst nach 24 Stunden nicht wieder erreicht.

Ganz erhebliche Unterschiede bestehen in der Ausscheidungsfunktion der Nieren, sowohl für Ammonium, als auch für den Restpuffergehalt, wobei der Unterschied in der Konzentration schärfer hervortritt als in der Minutenleistung und beim Ammoniak stärker als beim Restpuffer. Bei den Gesunden tritt nach Benzylrodiuran-Gabe ein sofortiger starker Konzentrationsabfall auf, der bis etwa 17 Uhr anhält; die Minutenleistung steigt aber etwa ab der Mittagszeit wieder an und erreicht schon um 15 Uhr den Ausgangswert. Die Niere sucht also durch Erhöhung der Minutenleistung den Ausfall an medikamentös unterdrückter Konzentrationsfähigkeit auszugleichen. Prinzipiell denselben Verlauf zeigt die kranke Niere (gestrichelte Kurven), wobei jedoch schon die Ausgangslage

wesentlich niedriger ist, trotzdem aber durch die einsetzende schwache Kompensation nicht ganz erreicht wird.

Während somit das Diuretikum (Benzylrodiuran) die Leistung der gesunden Niere nur für einige Stunden verändert, wird bei der kranken Niere die ohnehin schon schwache Leistung nachhaltig gesenkt. Die Erhöhung der Diurese führt hier somit nicht zu einer erhöhten Ausschwemmung der Schlackenstoffe.

Von den Punktscharen zeigen diejenigen, bei denen der Ammoniakgehalt gegen den Ausgangs-pH abgetragen wurde, eine Verteilung der Punkte, die bereits von K. Conrad (8) bei seinen Versuchen gefunden wurde. Der Bereich der Punkte liegt zwischen zwei parallelen Hyperbeln und drückt grob die Beziehung aus, daß der pH-Wert umgekehrt proportional dem Ammoniakgehalt verläuft. Dies verschiebt sich nach der Einnahme von Benzylrodiurean erheblich, indem die hohen NH_4-Werte völlig verschwinden und gleichzeitig der pH-Wert ansteigt. So kommt z.B. in der Punktschar II G 2 kein NH_4-Gehalt unter 6 mAeq/100 ccm bei einem pH von höchstens 6,6 vor, während bei der darauffolgenden Punktschar II G 3 der NH_4-Gehalt nirgends höher als 7 mAeq/100 ccm ist und der pH bis zu 7,8 ansteigt. Erst die Punktschar II G 7 zeigt wieder ansteigende Ammoniumwerte bei fallendem pH. Nach Einnahme von Benzylrodiuran wird also der Urin bei sinkendem NH_4-Puffergehalt gleichzeitig alkalischer, was auf einen Bicarbonatverlust schließen läßt (s.Abb.11-15, Kreuze).

Die entsprechenden Punktscharen der Nierenkranken liegen von Anfang an außerhalb der Normalverteilung im Conrad'schen Sinne, wodurch die Auswirkung von Benzylrodiuran weniger auffallend ist (s.Abb. 11-15, Ringe).

Eine gleichlaufende, jedoch nicht so ausgeprägte Verschiebung zeigen die Punktscharen III (Ausgangs-pH gegen Restpuffer) und demgemäß auch die Punktscharen I, die ja aus der Summe von II und III entstanden sind (Ausgangs-pH gegen Gesamtpuffer).

Aus den Punktscharen V und VI, wo der Ausgangs-pH gegen die Minuten-Ausscheidung von Ammoniak bzw. Restpuffer eingetragen ist, lassen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken feststellen. Im Vergleich der einzelnen Urinportionen untereinander zeigt sich bei den Punktscharen VI nach der Einnahme von Benzylrodiuran eine geringe Abnahme der Restpuffer-Ausscheidung pro Minute, die aber beim Ammoniak (Punktscharen V) kaum in Erscheinung tritt.

Der Unterschied zwischen Gesunden und Kranken ist dagegen bei den Punktscharen VII, wo die Ammoniak-Minutenleistung gegen die Urin-Ausscheidung pro Minute abgetragen wurde, wieder um so deutlicher (Abb. 16-21). Man kann deutlich durch Linien gleicher Konzentration die eingezeichneten Punkte in zwei Felder trennen, wobei dann die Gesunden im Feld höherer, die Kranken in dem Feld niederer Konzentration liegen. Zum Beispiel verteilen sich bei der Punktschar VII G 1 fast alle Punkte im Gebiet zwischen 4 und 15 mAeq./Ltr., während die Kranken der Punktschar VII K 1 in dem Bereich darunter stehen. Eine fast analoge Verteilung weisen die Punktscharen VII G 2 und VII K 2 auf (Abb. 16 und 17).

Dieses Bild ändert sich völlig nach der Einnahme von Benzylrodiuran. Während sich alle Punkte nach den Bereichen größerer Diurese verschieben, betrifft dies in überwiegendem Maße die Gesunden, die sich so zu sagen zwischen die Kranken hineinschieben, wie dies die Abbildungen 18 - 21 zeigen. Dies geht nach 6 - 8 Stunden selbst so weit, daß die Kranken eine höhere Konzentration von Ammoniak aufweisen als die Gesunden. Dabei muß allerdings bemerkt werden, daß wegen der gesteigerten Diurese, mit der hauptsächlich die Gesunden reagieren, trotz geringerer Konzentration mehr Ammoniak ausgeschieden wird (Abb. 20). Erst am anderen Morgen beim zweiten Sammelurin beginnen sich die Ausgangsverhältnisse wieder herzustellen, wobei jedoch die ursprünglichen Konzentrationen noch nicht erreicht werden (Abb. 21).

Aus diesem Verlauf geht deutlich hervor, daß auf die Einnahme von Benzylrodiuran nur die gesunde Niere mit erhöhter Urinproduktion antwortet, wobei dann trotz abnehmender Konzentration mehr Ammoniak ausgeschieden wird. Die kranke Niere dagegen zeigt praktisch keine Veränderung der Ausscheidungsverhältnisse.

In den Abbildungen sind die Linien gleicher Konzentration in mAeq./Ltr. angegeben; dies entsteht dadurch, daß bei dem Bruch Mikro-Aeq./min. (Ordinate) durch ml/min. (Abszisse) die Minuten sich wegheben, wodurch Mikro-Aeq. durch ml entsteht, was dasselbe ist wie mAeq./Ltr.

Außerdem wurde bei allen Patienten während der Untersuchung drei Mal eine Blutprobe entnommen, und zwar um 9 Uhr vor Verabreichung der Benzylrodiuran-Tabletten, dann um 15 Uhr und am anderen Morgen um 7 Uhr. Bei allen so gewonnenen Blutproben wurde kryoskopisch sowohl im Vollblut, als auch im Plasma die Osmolarität und das Standard-Bicarbonat (Vollblut) bestimmt.

Vergleicht man nun die Verschiebung der Plasma-Osmolaritäten der einzelnen Patienten, so kann man folgendes Verhalten erkennen:

Wählt man als Bezugslinie die Osmolarität des Normalblutes (310 mOsmol/Ltr.), so konvergieren die Ausgangswerte, das heißt also der 9 Uhr-Wert nach diesem Normalwert hin, und zwar um so steiler je weiter er nach oben oder unten von diesem Normalwert entfernt lag.

Dies wurde in der Abbildung 22 auf folgende Weise darzustellen versucht:

In einem Achsenkreuz, auf dessen Ordinate die mOsmol/Ltr. abgetragen sind, wurden auf der Abszisse die Phenolrotwerte eingezeichnet (in %) und die Linie der Normal-Osmolarität ausgezogen. Der erste und der dritte kryoskopische Wert wurden nun so eingezeichnet, daß der erste bei dem zugehörigen Phenolrot-Ausscheidungswert und der dritte um 5 Einheiten auf der Abszisse nach rechts verschoben eingetragen wurden. Beide Punkte wurden durch einen Richtungspfeil verbunden. Dabei wurden die Kranken in gestrichelter, die Gesunden in voller Linie abgebildet; die beim Pfeilbeginn stehenden Nummern beziehen sich auf die Patientenlisten. Da die Osmolarität bei erhöhtem Serum-Harnstoff ebenfalls ansteigt, wurden die kryoskopischen Daten dahingehend korrigiert, daß für Harnstoffwerte über 30 mg% pro 100 mg% Harnstoff 16 mOsmol. abgezogen wurden.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 20 nierenkranken und 21 nierengesunden Versuchspersonen wurden mit einem automatischen Titriergerät jeweils 7 aufeinander folgende Urinproben aufgezeichnet. Die Patienten wurden am Versuchstage mit einer Standard-Diät und 3 Tabletten des Diuretikums Benzylrodiuran behandelt. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1./ Die Kurvenscharen der beiden Patientengruppen zeigen kennzeichnende Unterschiede sowohl in Form, als auch Verlauf der Kurven.

2./ Die Veränderung der Kurven ist der Ausdruck der abnehmenden Ausscheidung von Puffersubstanz bei den kranken Personen.

3./ Der aktuelle pH nimmt nach Einnahme von Benzylrodiuran zu, wobei dieser Effekt bei den Gesunden bereits am selben Tage wieder kompensiert wird, bei den Kranken aber selbst am folgenden Tage noch nicht ausgeglichen ist.

4./ Nach Einnahme von Benzylrodiuran tritt ein starker Konzentrations-Abfall von Puffersubstanz im Urin auf, und zwar beim Ammoniak stärker als beim Restpuffer. Ebenso sinkt die Minutenleistung. Wiederum gleicht das die gesunde Niere am selben Tage wieder aus, während die kranke Niere selbst am darauffolgenden Tage ihre Anfangsleistung noch nicht wieder erreicht hat.

5./ Das Verhältnis von Ammoniak-Gehalt und Ausgangs-pH zeigt eine Verteilung in einer annäherungsweise durch zwei Hyperbeln begrenzten Fläche. Dies drückt grob die Beziehung aus, daß das Produkt Ammoniakgehalt mal Ausgangs-pH konstant ist.

6./ Nach Einnahme von Benzylrodiuran sinken die Ammoniakwerte, während gleichzeitig der pH steigt, dies läßt auf einen Bicarbonat-Verlust schließen.

7./ Die Ammoniak-Minutenleistung ist bei Gesunden deutlich höher als bei den Nierenkranken. Unter dem Einfluß von Benzylrodiuran verwischen sich diese Grenzen. Bei den Gesunden sinkt die Ammoniak-Konzentration im Urin, die Ammoniak-Ausscheidung wird aber trotzdem erhöht durch gesteigerte Diurese. Die kranke Niere zeigt diesen Effekt nicht.

8./ Die in Bezug auf erhöhten Blut-Harnstoffgehalt korrigierte Plasma-

Osmolarität konvergiert nach Einnahme von Benzylrodiuran auf die normale Osmolarität hin, und zwar um so stärker je weiter der Ausgangswert davon entfernt war.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Bank, N. : The effect of buffer loading upon ammon excretion in the dog.
J.Clin.Invest 40: 573, 1961.

2) Bank, N.; Schwartz, W.B. : The influence of anion penetrating ability on urinary acidification and the excretion of titratable acid.
J.Clin.Invest. 39: 1516, 1960.

3) Beeson, P.B.; Rowley. : The anticomplementory effect of kidney tissue; its association with ammonia production.
J.Exper.Med. 110: 685, 1959.

4) Bessmann, S.P.; Bessmann, A.N. : The cerebral and peripheral uptake of ammon in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma.
J.Clin.Invest. 34: 622, 1955.

5) Biedl, A.; Winterberg, H. : Beiträge zur Lehre von der Ammoniakentgiftenden Funktion der Leber.
Arch.Physiol. 88: 140, 1901.

6) Briggs, A.P. : The significance of the urinary ammonia.
J.Laborat.Med. 28: 174, 1942.

7) Cade, R.; Hierholzer, K. : pCO_2 in regulating ammonia excretion by renal tubules of dogs.
Am.J.Physiol. 200: 88, 1961.

8) Conrad, K. : Untersuchungen über die Titrationsazidität des Urins.
Inaugural-Dissertation der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen, 1962

9) Conway, E.J. : Apparatus for the microdetermination of certain volatile substances.
IV The blood ammonia with observation on normal human blood.
Biochem.J.London 29: 2755, 1935.

10) Conway, E.J.; Cooke, R. : Blood Ammonia.
Biochem.J.London 33: 571, 1953.

11) Dorman, P.J.; Sullivan, W.J.; Pitts, R.F. : The renal response to acute respiratory acidosis. J.Clin.Invest. 33: 82, 1954.

12) Elkinton,; Huth, E.J.; Webster. : The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. I Quantitative assessment of the response to ammonium chloride as an acid load. Amer.J.Med. 29: 554, 1960.

13) Elkinton,; Huth, E.J.; Webster. : II Quantitative response to the carbonic anhydrase inhibitor exetacolamide. Amer.J.Med. 29: 576, 1960.

14) Ford, R.V. : The clinical Pharmacology of Hydrochlorothiazide. South.Med.J. 52: 40-45, 1959.

15) Gamble, J.L.; Ross, G.S.; Tissdall, F.F. : The metabolism of fixed base during fasting. J.Biol.Chem. 57: 633, 1923.

16) Gilamn, A.; Brazeau, P. : The role of the kidney in the regulation of acidbase metabolism. Amer.J.Med. 15: 765, 1953.

17) Haefely, W.; Hürlimann, A.; Staub, M. : Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Ureasewirkung im Intestinaltrakt für die Hyperammonämie bei Porto caval.shunt. Med.Klin. 57: 696, 1962.

18) Henderson, L.J. : A critical study of the process of acid excretion. J.Biol.Chemistry 9: 403, 1911.

19) Henderson, L.J.; Palmer, W.w. : On several factors of acid excretion. J.Biol.Chem. 17: 305, 1914.

20) Hierholzer, K. : Secretion of K and acidification in collecting tubules of mammalian kidey. Amer.J.Physiol. 201: 318, 1961.

21) Horsley, J.S.; Decosse, J.J.; Hood, M. : Elevation of blood ammonium in hemorrhagic shock. J.Amer.Med.Ass. 166: 1250.

22) Kobinger, W.; Lund, F.; Roholt, K. : Experimental studies on a new oral diuretic. Research Laboratory Leo Pharmacentical Products, Copenhagen.

23) Leonard, E.; Orloff, J. : The regulation of ammonia excretion in the rat. Amer.J.Physiol. 182: 131, 1955.

24) Lewin, N.W.; Zwi, S.; Ried, F. : Medullary cystic disease of the kidney, with some observations on ammonium excretion. Amer.J.Med. 30: 807, 1961.

25) Loeb, R.F.; Atchley, D.W.; Benedikt, J.A. : Observations on the origin of urinary ammonia. J.Biol.Chem. 60: 491, 1924.

26) Lotspeich, W.D.; Pitts, R.F. : The role of amino acids in the renal tubular secretion of ammonia. J.Biol.Chem. 168: 611, 1947.

27) Madison, L.L.; Seldin, P.W. : Ammonia excretion and renal enzymatic adaptation in human subjects, as disclosed by administration of precursor acids. J.Clin.Invest 37: 1615, 1958.

28) McDermott, W.V.; Adams, R.D.; Riddell A.G. : Ammonia Metabolism in man. Amer.J.Surg. 140: 539, 1954.

29) Mile, M.D. : The comparative pharmakology of the Benzothiadiazine Diuretics. J.Irish Med.Ass., 46: 66-68, 1960.

30) Munck, O.; Lassen, U.V. : Relation of ammonia excretion to urine flow. Scand.J.Clin.Laborat.Invest. 11: 204, 1959.

31) Najarian, J.S.; Harper, H.A. : Etiology and treatment of ammonia intoxication associated with disease of the liver. J.Amer.Med.Ass. 167: 1674.

32) Nash, G. : Diuretics in the treatment of hypertension. J.Irish Med.Ass. 46: 70-75, 1960.

33) Nash, T.P.; Benedict, S.R. : The ammonia content of blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. J.Biol.Chem. 48: 463, 1921.

34) Ochwat, B. : Über Rückresorption und Ausscheidung von Bicarbonat durch die Niere während der Hyperventilations-Alkalose. Pflügers Arch.Physiol. 252: 529, 1950.

35) Orloff, J.; Berliner, R.W. : Mechanism of excretion of ammonia in dogs. J.Clin.Invest. 35: 223, 1956.

36) Owen, E.E.; Flanagan, J.F.; Tyor, M.P. : The kidney as a source of blood ammonia. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y., 102: 696, 1959.

37) Owen, E.E.; Johnson, J.H.; Thyor, M.P. : The effect of induced hyper-ammonaemia on renal ammonia metabolism. J.Clin.Invest. 40: 215, 1961.

38) Owen, E.E.; Tyor, M.P.; Flanagan, J.F.; Berry, N.J. : The kidney as a source of blood ammonia in Patients with liver disease. The effect of acetazolimide. J.Clin.Invest. 39: 288, 1960.

39) Pitts, R.F. : The acid-base regulation by the kidneys. Amer.J.Med. 9: 356, 1950.

40) Pitts, R.F. : Renal excretion of acid. Fed.Proc. 7: 418, 1948.

41) Pitts, R.F.; Alexander, R.S. : The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. Amer.J.Physiol. 144: 239, 1945.

42) Portwood, R.M.; Madison, L.L. : The role of transaminase in the renal production of ammonia. Clin.Res. 6: 288, 1958.

43) Rector, F.C.; Seldin, D.W.; Coppenhaver, J.H. : The mechanism of ammoniaexcretion during NH_4Cl acidosis. J.Clin.Invest. 34: 20, 1955.

44) Rector, F.C.; Seldin, D.W.; Roberts, A.D.; Coppenhaver, J.H. : The relation of ammonia excretion to urine pH. Amer.J.Physiol. 179: 353, 1954.

45) Relman, A.S.; Etsten, B.; Schwartz, W.B. : The regulation of renal bicarbonate reabsorption by Plasma carbondioxide tension. J.Clin.Invest. 32: 972, 1953.

46) Richterich, R.W.; Goldstein, L. : Distribution of glutamine metaboliting enzymes and Production of urinary ammonia in the mammalian kidney. Amer.J.Physiol. 195: 316, 1958.

47) Richterich, R.W.; v.Baerle, R.; Goldstein, L.; Dearborn, E.H. : Ammonia production in collecting ducts of mammalian kidneys. Nature 178: 698, 1956.

48) Rissel, E.; Schnack, H. : Die Wirkungen von Hydrochlorothiazid auf den Wasser-und Elektrolytstoffwechsel bei Lebercirrhosen. Dtsch.Med.Wo. 84: 1221-1225, 1959.

49) Ryberg, C. : The importance of sodium-ions for the excretion of ammonium and hydrogen-ions in the urine. Acta physiol.Scand. 15: 161, 1948.

50) Sartorius, O.W.; Römmelt, J.C.; Pitts, R.F. : The renal regulation of acid/base balance in man. IV The nature of renal compensation in NH_4Cl acidosis. J.Clin.Invest. 28: 423, 1949.

51) Schneller, M. : Physiologische Bedeutung des Ammoniaks im Organismus der Wirbeltiere. Erg.Physiol. 37: 493, 1935.

52) Seldin, D.W.; Rector, F.C.; Teng, H.C. : Effects of prolonged administration of Diamox on excretion of acid and carbonic anhydrase, and glutaminase activities in the kidney. Amer.J.of Physiol. 189: 551, 1957.

53) Simmons, D.H.; Assali, N.H.; Avedon, M. : Relative influence of respiratory and metabolic acidbase changes on renal acid excretion. Amer.J.Physiol. 198: 237, 1960.

54) Singer, R.B.; Clark, J.K.; Barker, E.S.; Elkinton, J.R. : The effects of acute respiratory Alkalosis on Electrolyte excretion an renal hemodynamics in man. J.Clin.Invest. 31: 663, 1952.

55) van Slijke, D.P.; Philips, R.A.; Hamilton, P.B.; Archibald, R.H.; Futcher, P.H.; Hiller, A. : Glutamine as a source material of urinary ammonia. J.Biol. Chem. 150: 481, 1943.

56) Sullivan, L.P.; Wilde, W.S.; Malvin, R.L. : Renal transport sites for Kalium hydrogen and ammonia. Effect of impermeant anions on their transport. Amer.J.Physiol. 198: 244, 1960.

57) Tyor, M.P.; Owen, E.E. : The relative role of extremity liver und kidney as Ammonia receivers and donors in Patients with liver disease. Gastroenterology, Baltimore 39: 420, 1960.

58) Ullrich, K.J. : Das Nierenmark. Erg.Physiol. 50: 433, 1959.

59) Ullrich, K.J.; Brennhahn, F.O.; Jarausch, K.H. : Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und -Verdünnung. Pflügers Arch.Physiol. 261: 62, 1955.

60) Ullrich, K.J.; Hilger, H.H.; Eigler, F.W. : Über die Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes durch Ionen-Austausch in den Sammelrohren der Säugetiere. Pflügers Physiol. 268: 42, 1958.

61) Ullrich, K.J.; Hilger, H.H.; Klomper, J.O. : Sekretion von Ammonium-Ionen in den Sammelrohren der Säugetiere. Pflügers Arch.Physiol. 267: 244, 1958.

62) Vanamee, P.; Poppel, J.W.; Randall, H.T.; Roberts, K.E. : Effects of Elevated blood Ammonium concentration on respiratory exchange. J.Clin.Invest. 35: 740, 1956.

63) Warren, K.S. : The differential toxicity of Ammonium salts. J.Clin.Invest. 37: 497, 1958.

64) Webster, T.L.; Gabuzda, G.J. : Ammonium uptake by the extremities and brain in hepatic coma. J.Clin.Invest. 37: 414, 1958.

65) White, L.P. : Ammonium tolerance in liverdisease. Observations based on catheterisation of the hepatic veins. J.Clin.Invest. 34: 158, 1955.

66) Zöllner, N. : Über das Verhalten des Blutammoniaks und seiner Vorläufer bei Leberkrankheiten und über die Beeinflußung dieser Substanzen durch Arginin und Glukose. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 65: 688, 1959.

ANHANG

Nierengesunde Patienten

Lfd.Nr.	Name	Geschlecht und Alter	Diagnose
2	N.J.	M. 58 J.	Claudicatio intermittens
3	M.H.	M. 50 J.	Menière, HWS-Syndrom
5	R.E.	F. 52 J.	Chronische Pyelitis
7	N.A.	F. 62 J.	Ulcus Ventriculi
8	M.X.	M. 29 J.	Ulcus Duodeni et Ventriculi
10	W.A.	M. 47 J.	HWS-Syndrom
11	B.J.	M. 59 J.	Polycytämia Vera
12	D.H.	F. 21 J.	Akute Pyelitis
13	S.M.	F. 26 J.	Hypertonie
14	S.H.	M. 31 J.	Gastritis
16	S.A.	F. 31 J.	Vegetative Dystonie
17	F.H.	F. 25 J.	Asthma Bronchiale
18	A.A.	F. 68 J.	Plasmocytom
19	R.K.	F. 67 J.	Myelom
20	P.E.	M. 56 J.	Bronchial-Ca.
21	D.G.	M. 79 J.	Emphysem Bronchitis
22	B.R.	M. 35 J.	Emphysem Bronchitis
23	H.K.	M. 50 J.	Spastische Emphysem Bronchitis
28	H.M.	F. 42 J.	Hypertonie Nephrolithiasis
41	L.A.	M. 47 J..	Leukemie
42	H.F.	M. 54 J.	Mitral-Stenose, Emphysem Bronchitis

Nierenkranke Patienten

Lfd. Nr.		Name	Geschlecht und Alter	Diagnose
1		H.G.	F. 22 J.	Pyelitis, Nierenhypoplasie rechts
4		H.M.	F. 37 J.	Chronische Glomerulonephritis
9		R.W.	M. 21 J.	Nephrektomie li. Pyelotomie re.
15		H.M.	F. 23 J.	Chron. Pyelonephritis, Dib. mellitus
25		H.M.	F. 78 J.	Nephrosklerose b. allg. Arteriosklerose
26		B.R.	F. 51 J.	Nephrolitiasis
27	x	L.W.	M. 18 J.	Chronische Niereninsuffizienz
29		T.K.	M. 37 J.	Chronische diffuse Glomerulonephritis
30	x	H.H.	M. 22 J.	Chronische Glomerulonephritis
31	x	U.J.	M. 30 J.	Chronische Glomerulonephritis
32	x	K.G.	M. 27 J.	Akute Glomerulonephritis
33		K.A.	F. 32 J.	Chronische Glomerulonephritis
34	x	H.T.	F. 38 J.	Chronische Pyelonephritis
35		K.F.	F. 50 J.	Chronische Cystopyelitis
36		S.W.	F. 44 J.	Nephrolitiasis und Hypertonie
37		L.C.	M. 31 J.	Nephrosklerose bei Diab. mellitus
38		B.T.	F. 49 J.	Essentielle Hypertonie
40		F.A.	M. 64 J.	Oligurie
43		D.W.	M. 35 J.	Nephritis
44		B.K.	M. 54 J.	Decomp. Hypertonie

Die mit x bezeichneten Patienten zeigten in ihrem Urin keine Ammoniak-Ausscheidung und keine deutliche auswertbare Restpuffer-Ausscheidung; außer dem aktuellen pH des Urins sind somit keine anderen Tabellen vorhanden.

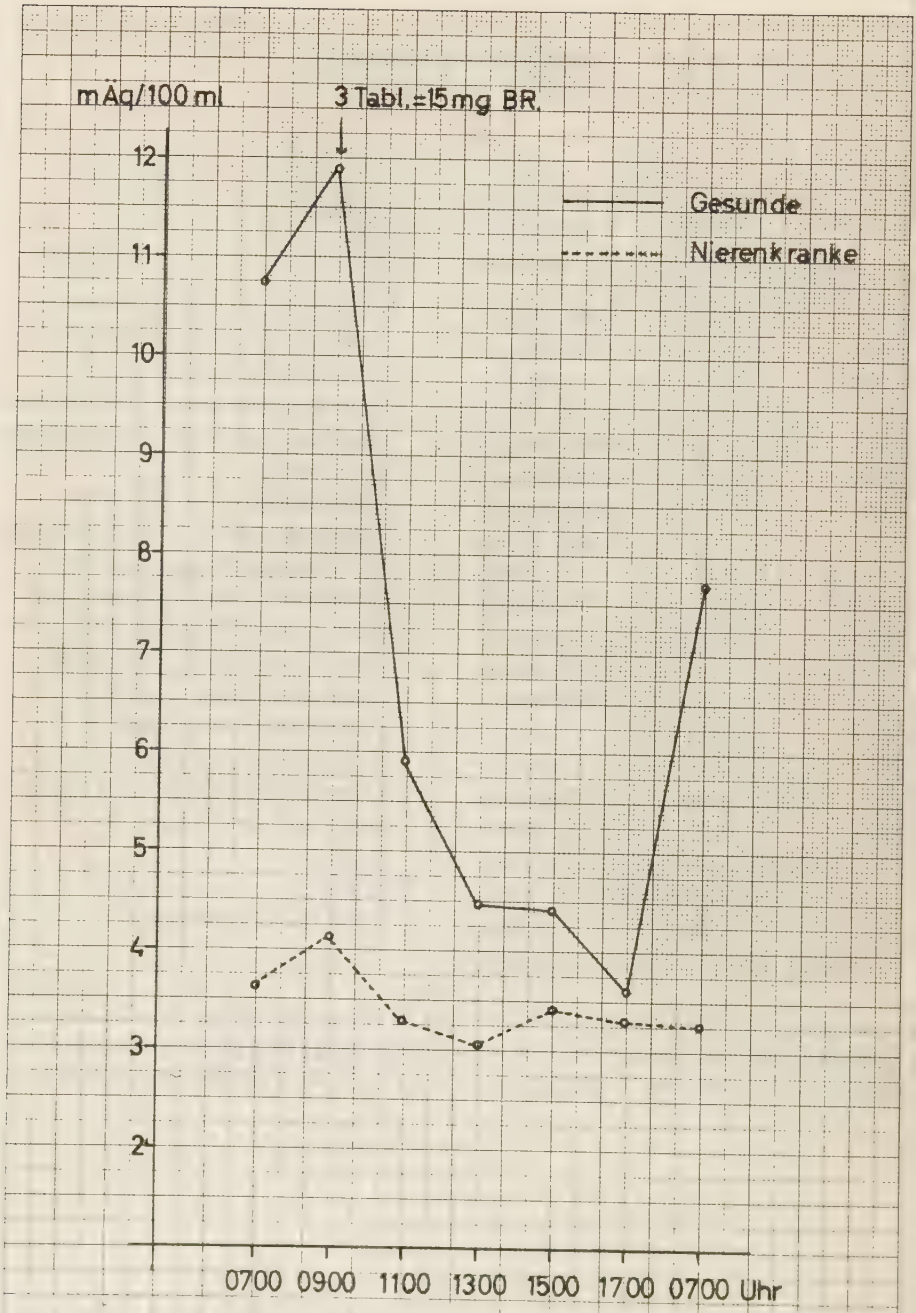


Abb. 1: Durchschnittswerte der Gesamt-Puffer-Ausscheidung.

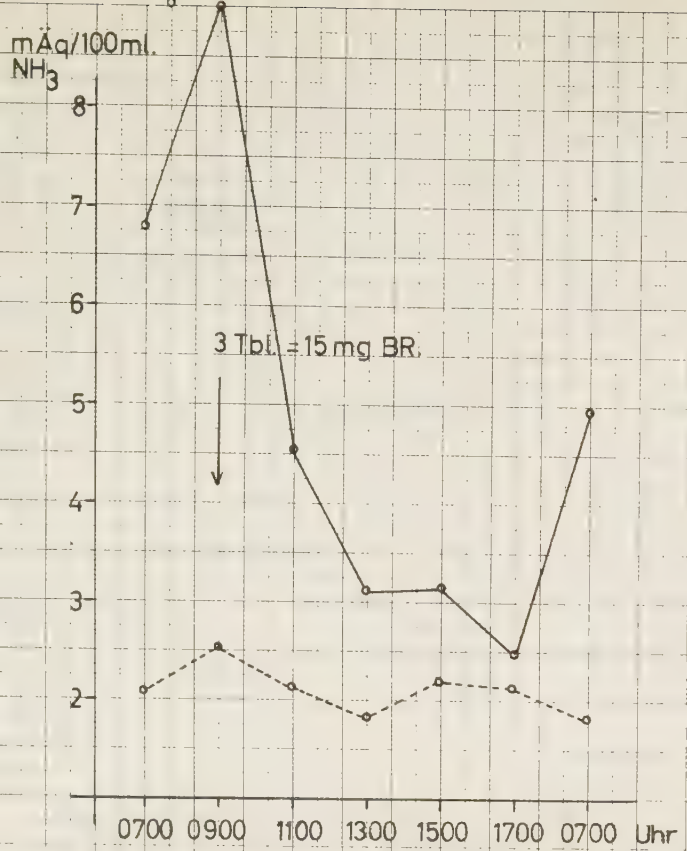


Abb.2 Durchschnittswerte der NH_3-Ausscheidung.

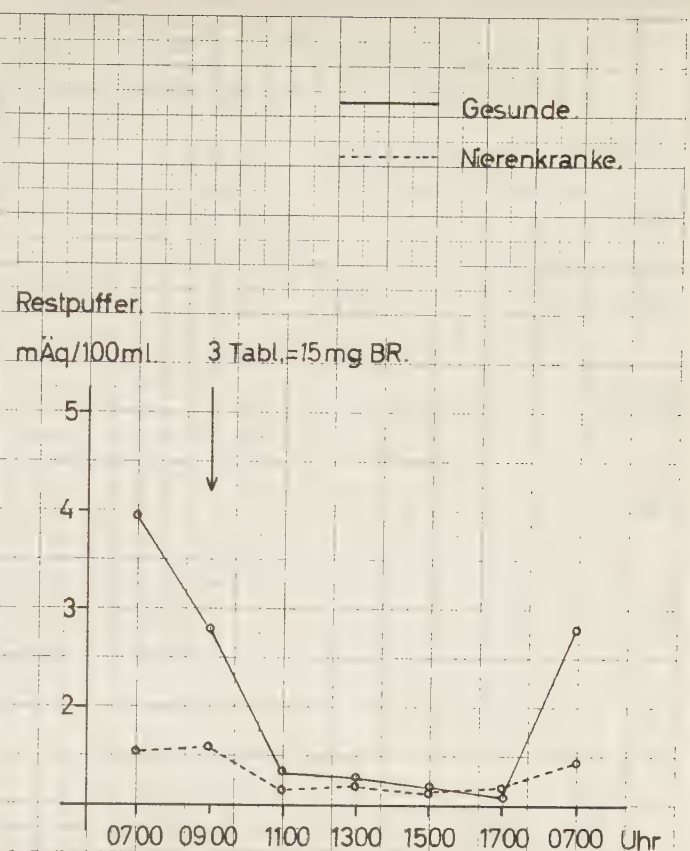


Abb.3 Durchschnittsw. der Restpuffer-Ausscheidung.

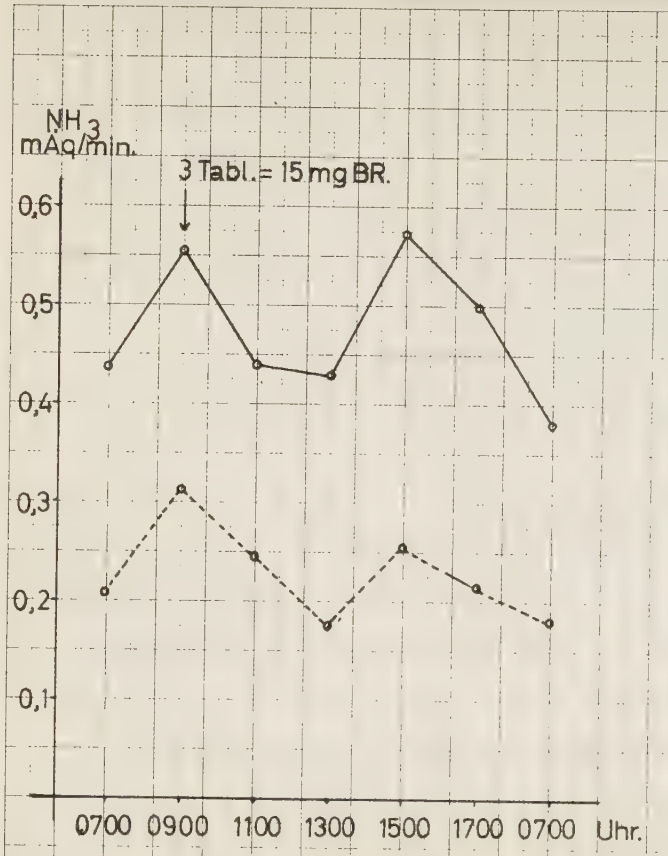


Abb.4. Durchschnittsw. der NH_3-Ausscheidung/min.

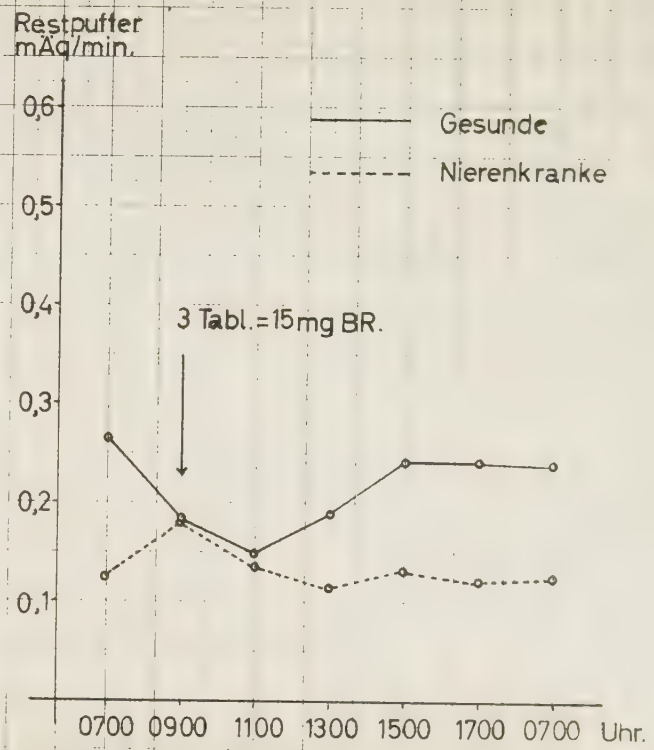


Abb.5. Durchschnittsw. der Restpuffer-Ausscheid./min.

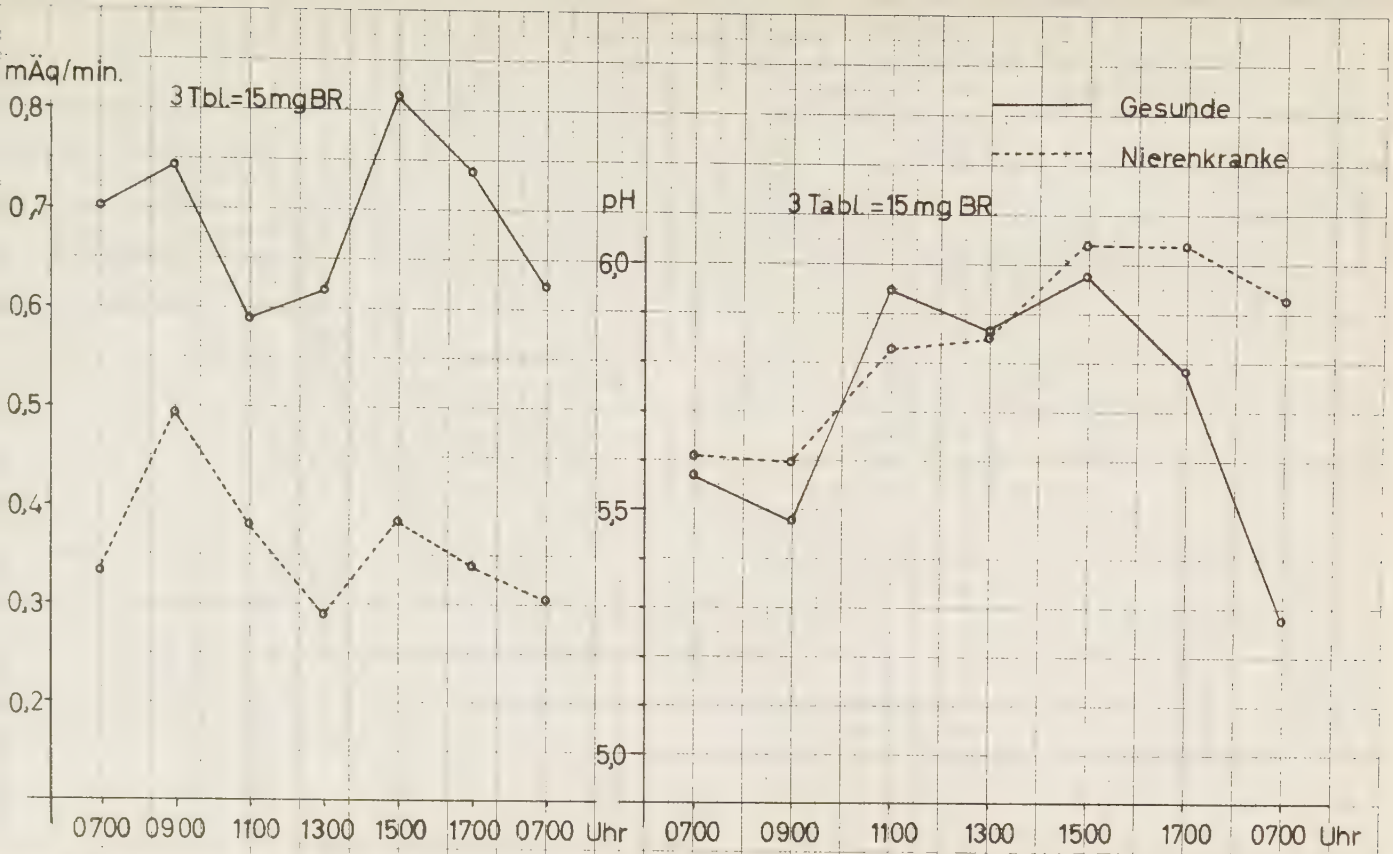


Abb.6. Durchschnittsw. der Gesamt-Puffer-Ausscheid. Abb7. Durchschnittswerte des Ausgangs-pH (aktueller pH)

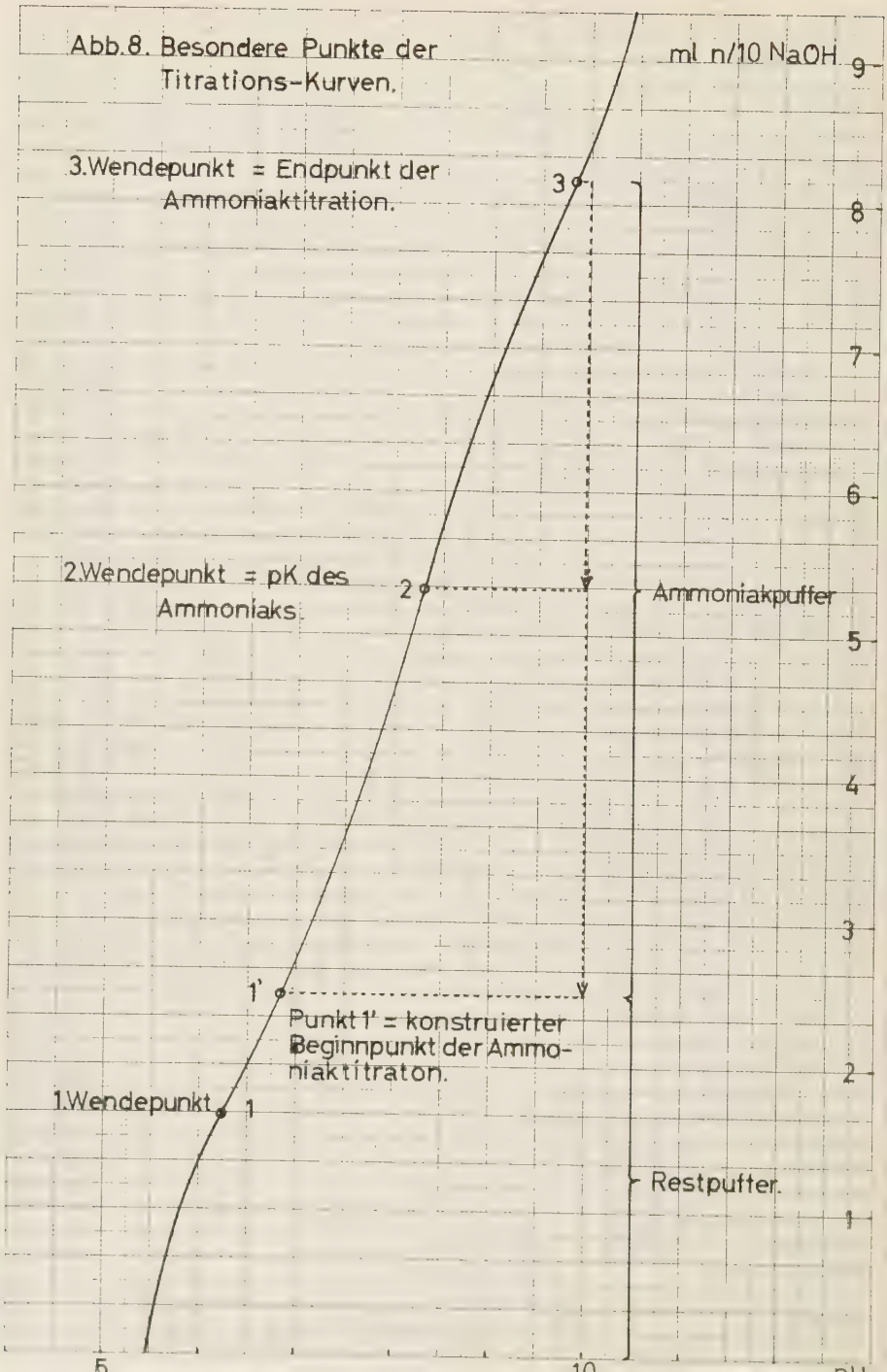
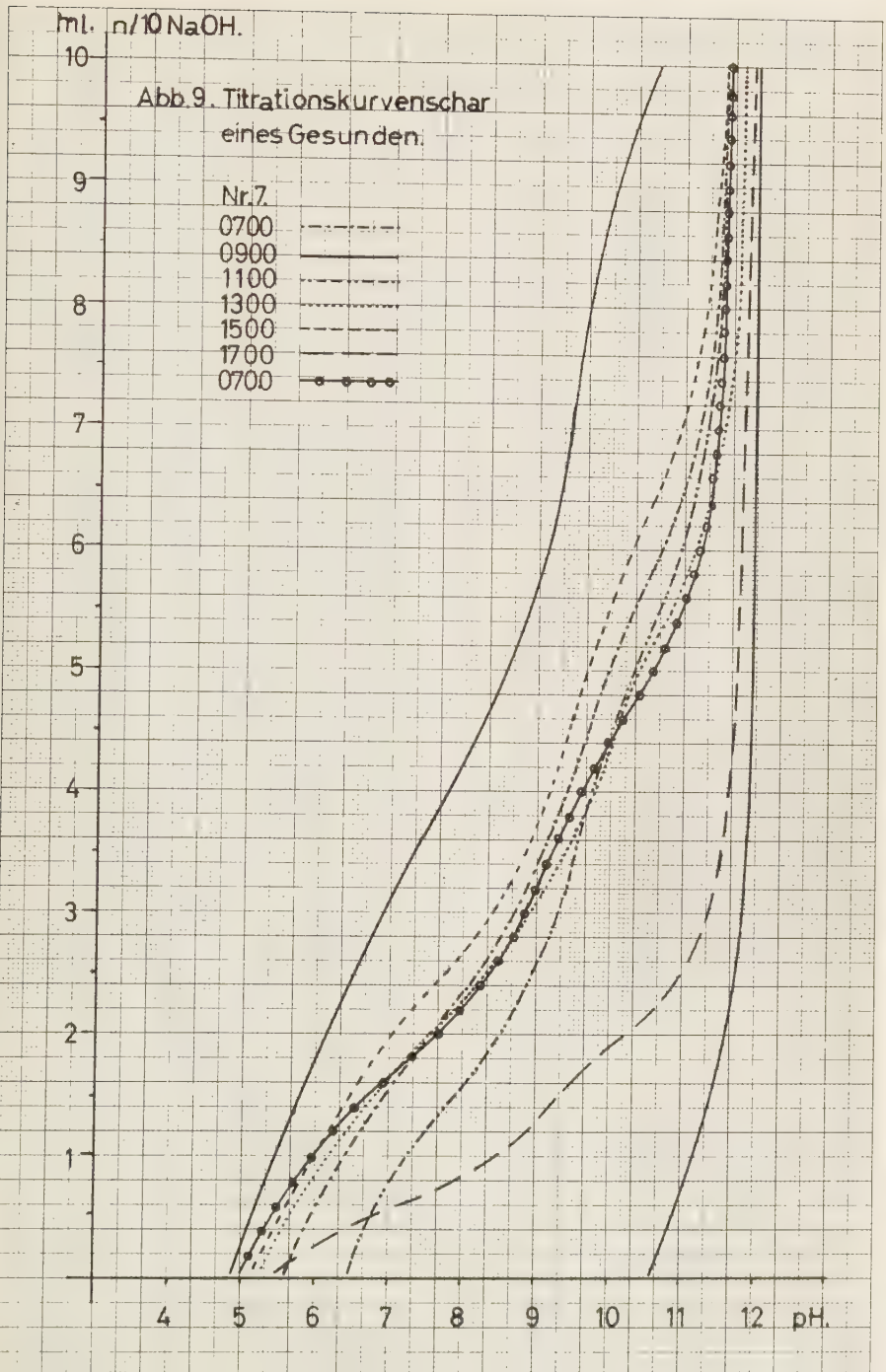
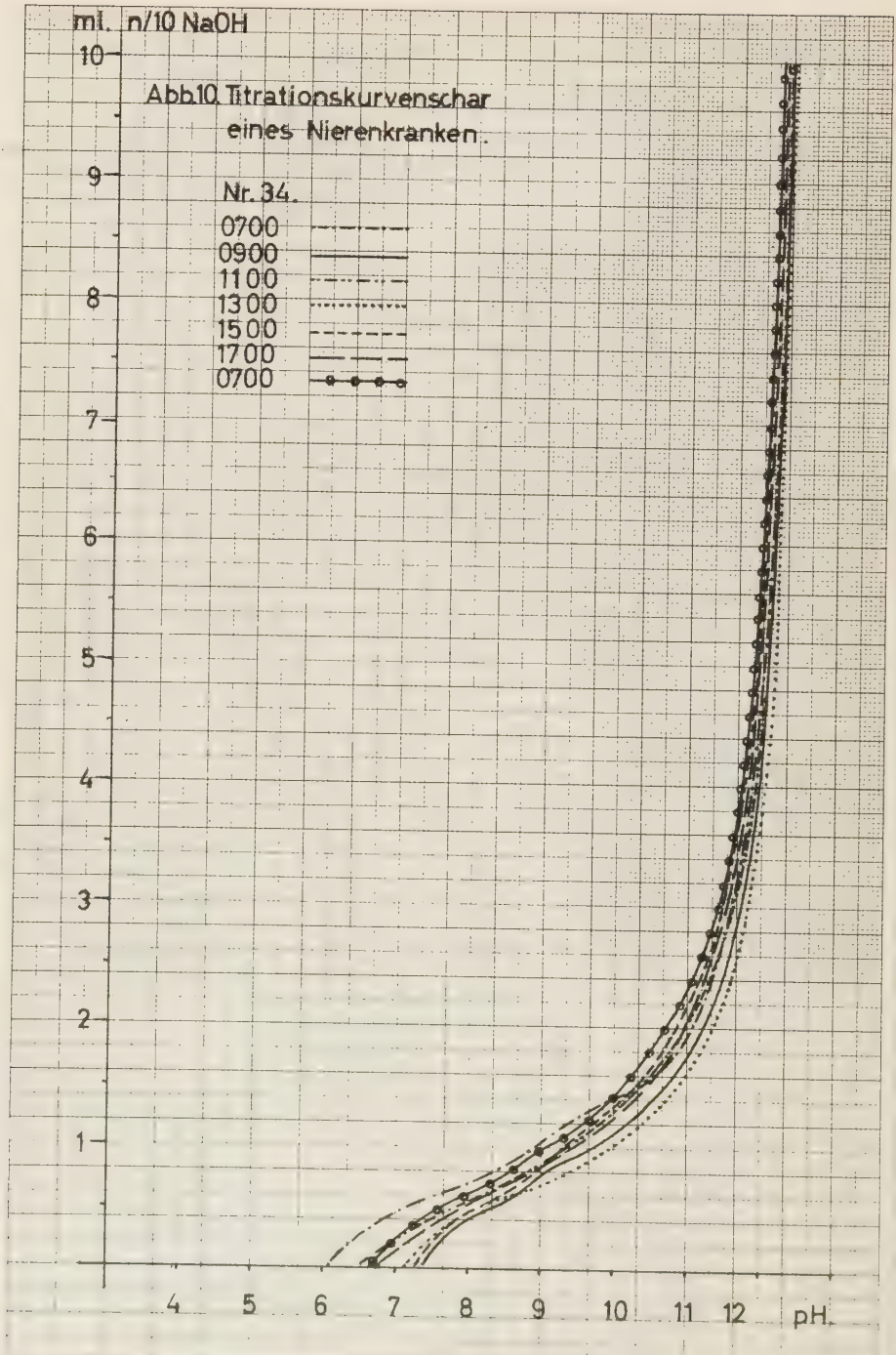


Abb.8. Besondere Punkte der Titrations-Kurven.
ml n/10 NaOH
3.Wendepunkt = Endpunkt der Ammoniaktitration.
2.Wendepunkt = pK des Ammoniaks.
Ammoniakpuffer
Punkt 1' = konstruierter Beginnpunkt der Ammoniaktitraton.
1.Wendepunkt
Restpuffer.
9
8
7
6
5
4
3
2
1
5
10
pH


ml. n/10 NaOH.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Abb. 9. Titrationskurvenschar eines Gesunden.
Nr. 7.
0700
0900
1100
1300
1500
1700
0700
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH.


ml. n/10 NaOH
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Abb.10 Titrationskurvenschar
eines Nierenkranken.
Nr. 34.
0700
0900
1100
1300
1500
1700
0700
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH.

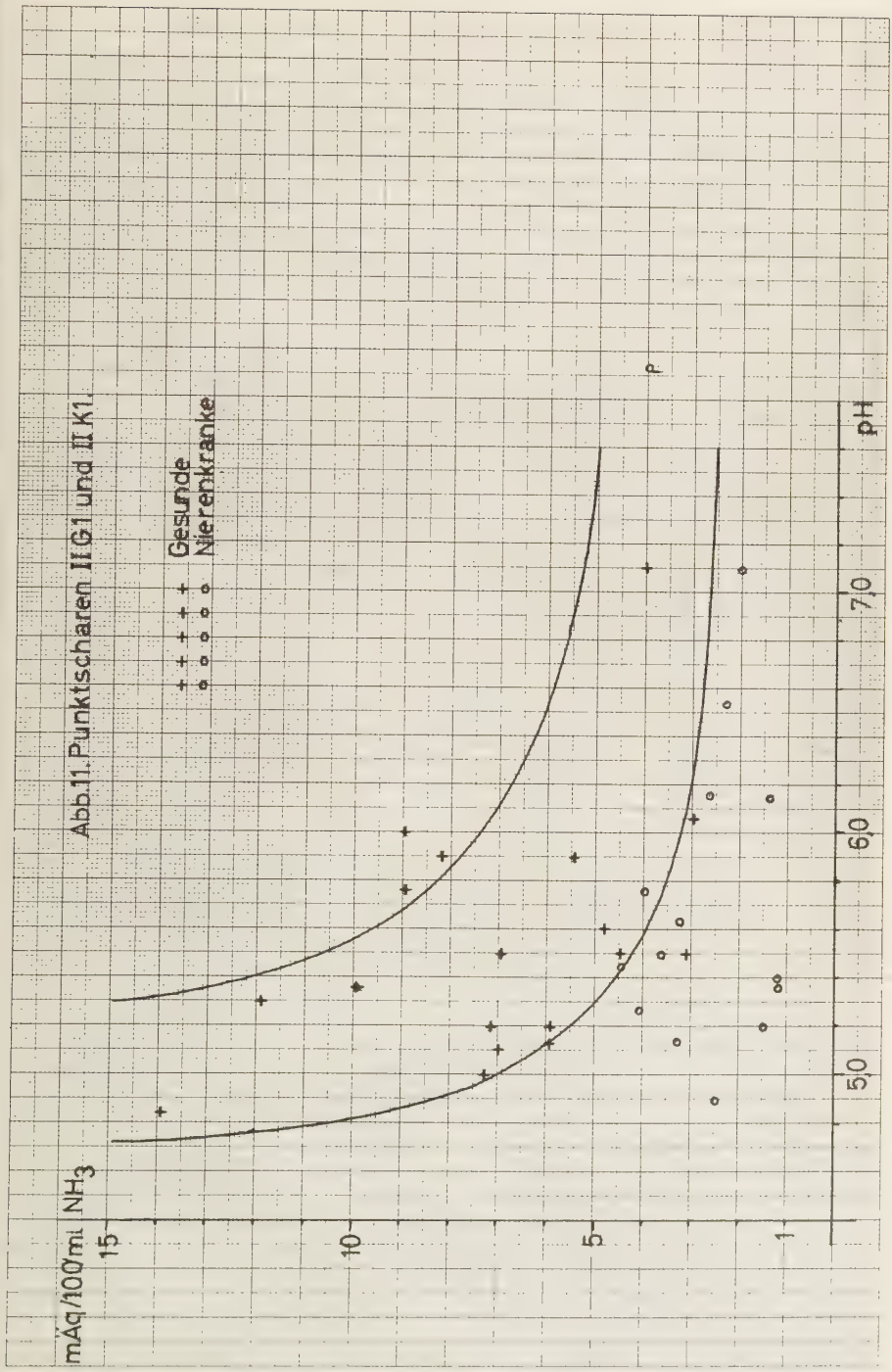


Abb.11. Punktscharen IIG1 und IIK1.
Gesunde
Nierenkranke
mÄq/100ml NH3
15
10
5
1
5,0
6,0
7,0
pH

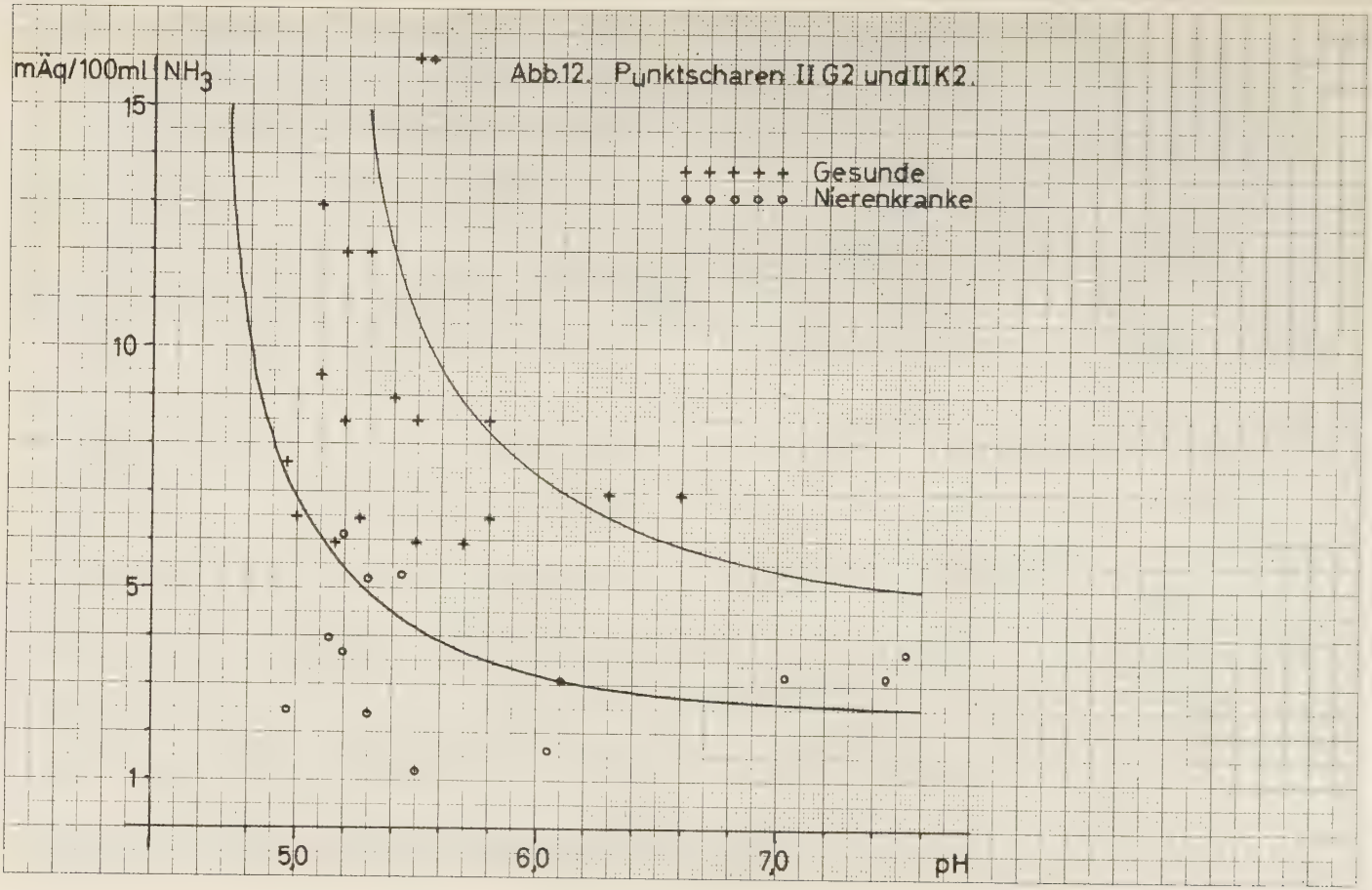


Abb.12. Punktscharen II G2 und II K2.

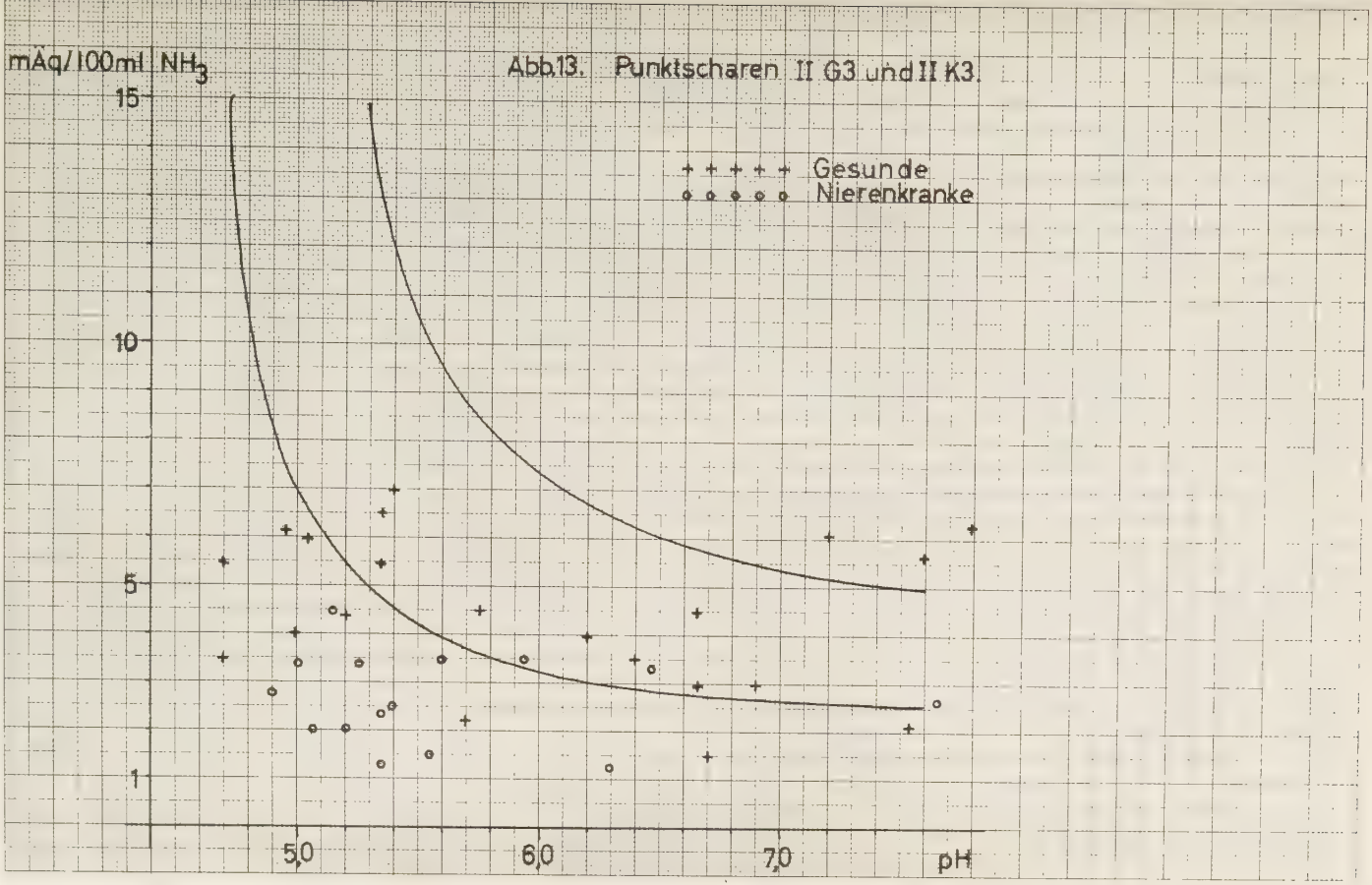


Abb.13. Punktscharen II G3 und II K3.

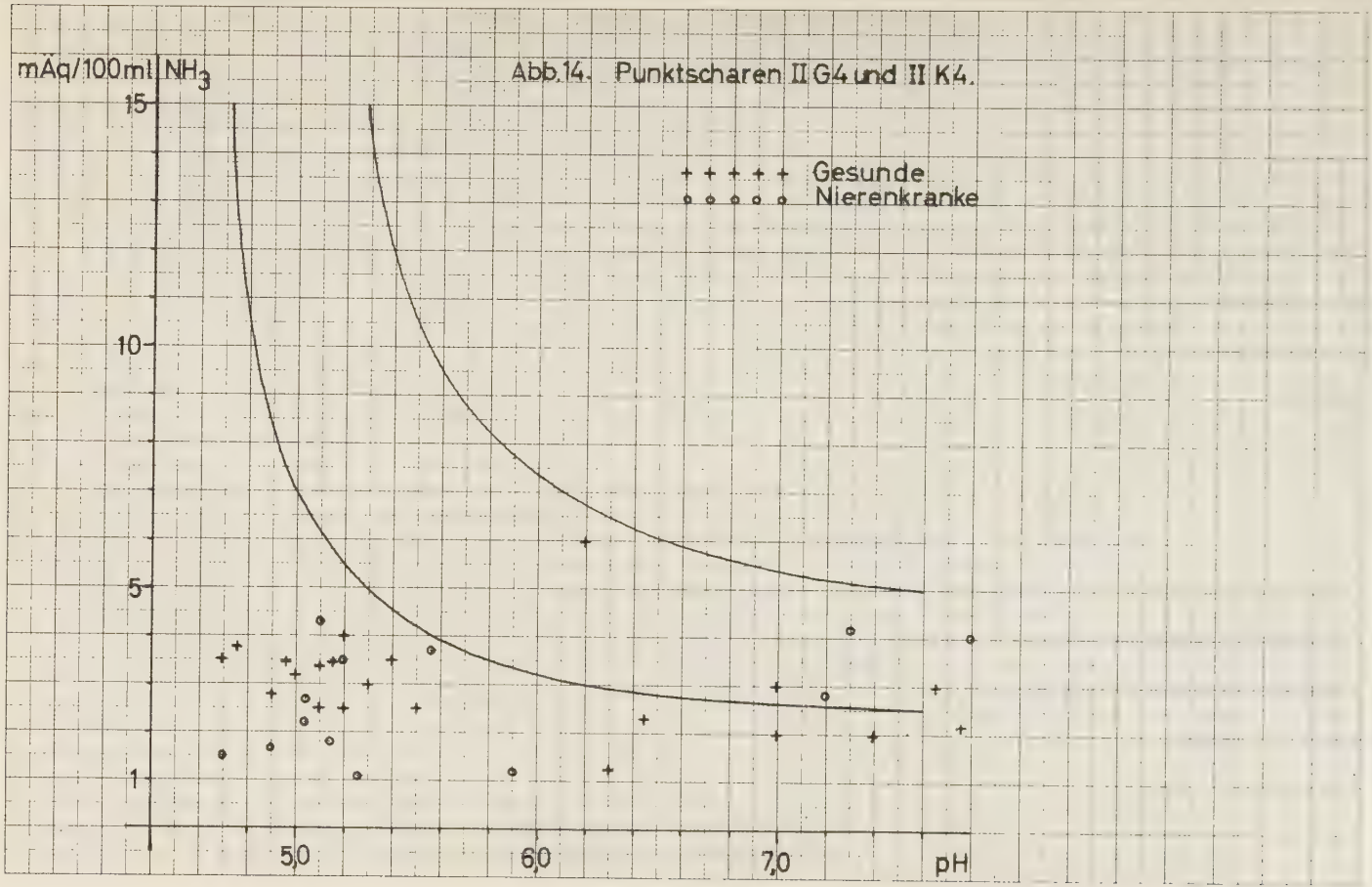


Abb.14. Punktscharen II G4 und II K4.

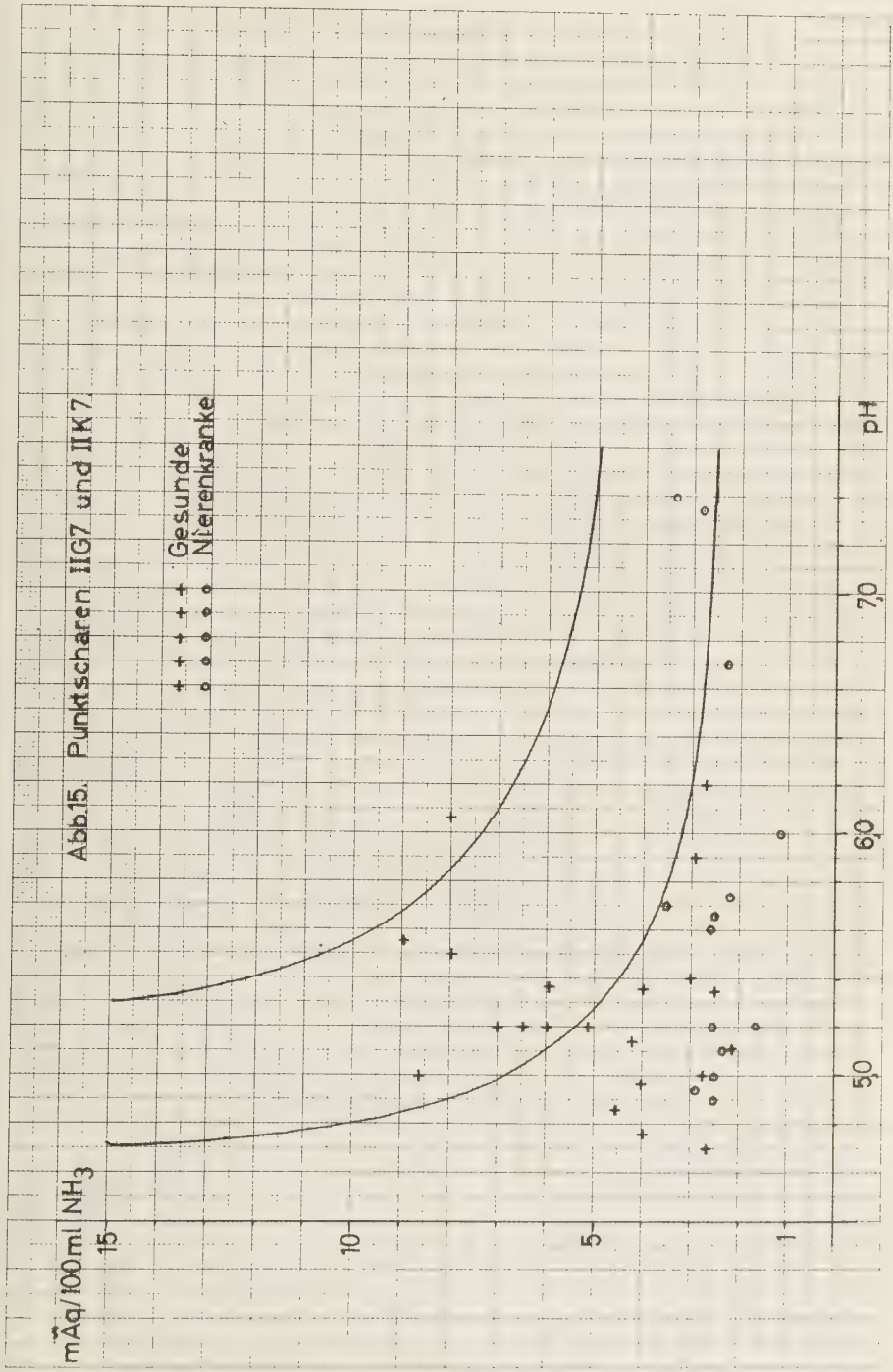
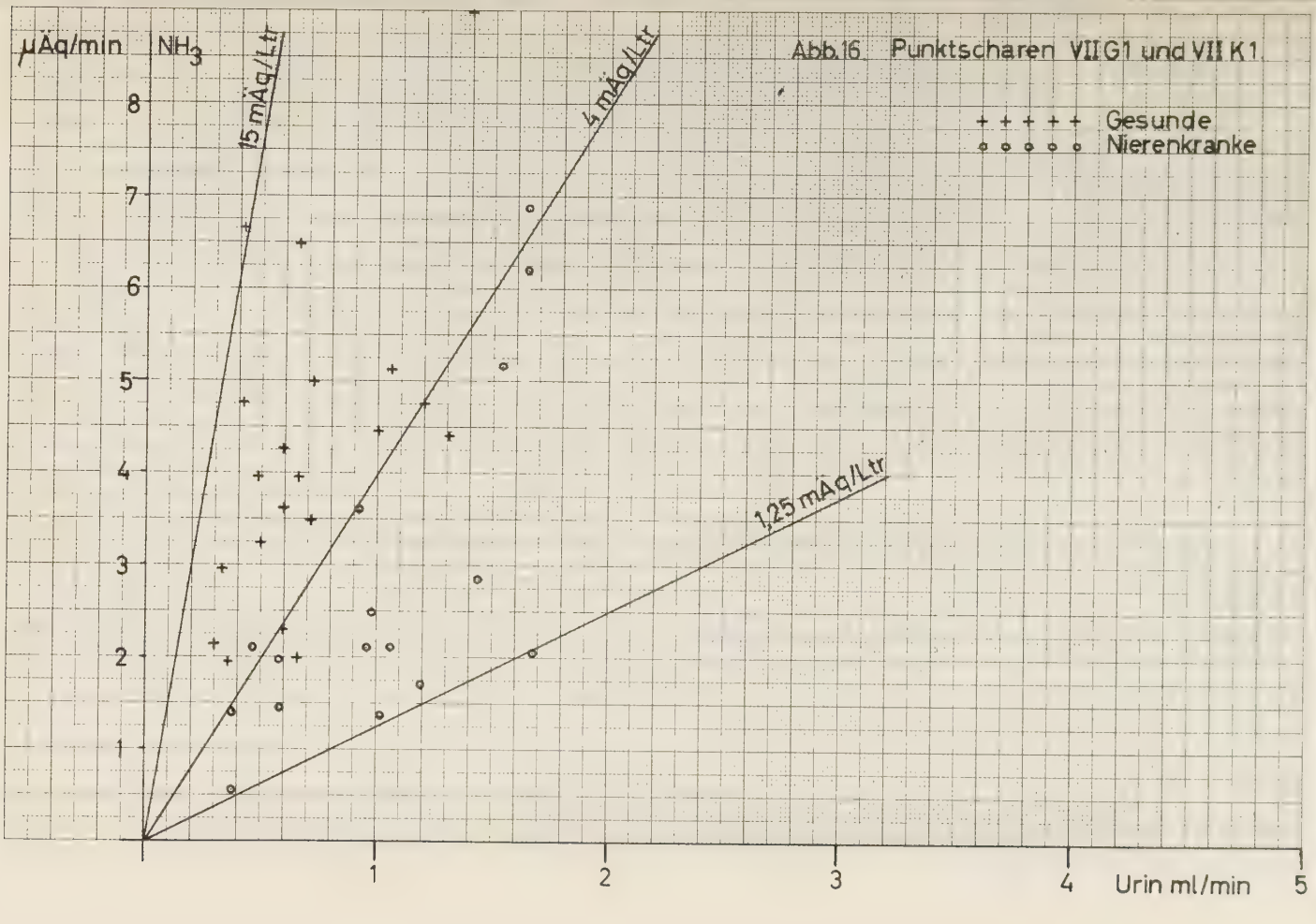


Abb.15. Punktscharen IIG7 und IIK7
+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke
mÄq/100ml NH_3
15
10
5
1
5,0
6,0
7,0
pH


µÄq/min NH3
8
7
6
5
4
3
2
1
15 mÄq/Ltr
4 mÄq/Ltr
1,25 mÄq/Ltr
1
2
3
4
5
Urin ml/min
Abb.16 Punktscharen VII G1 und VII K1
+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke

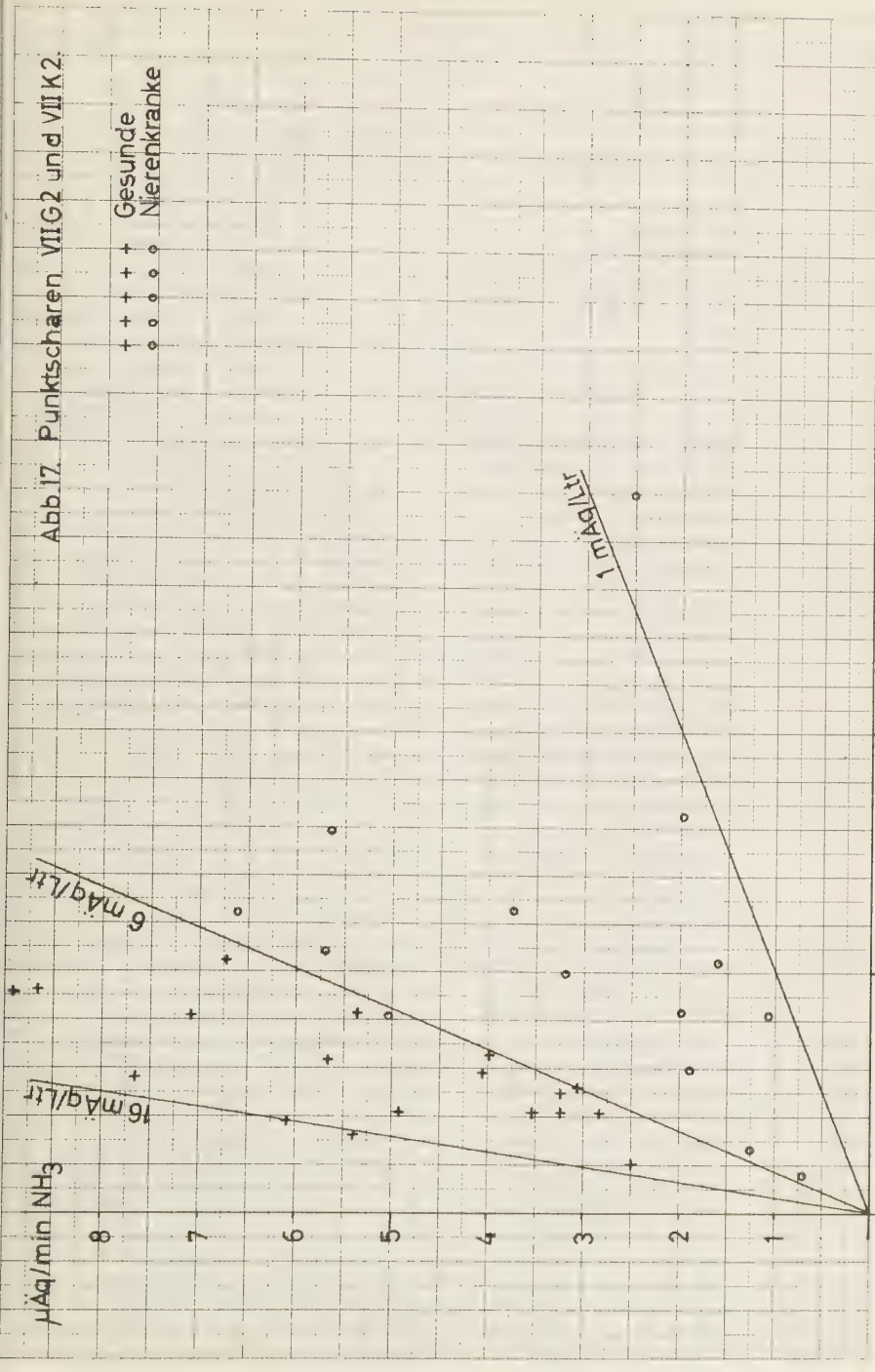
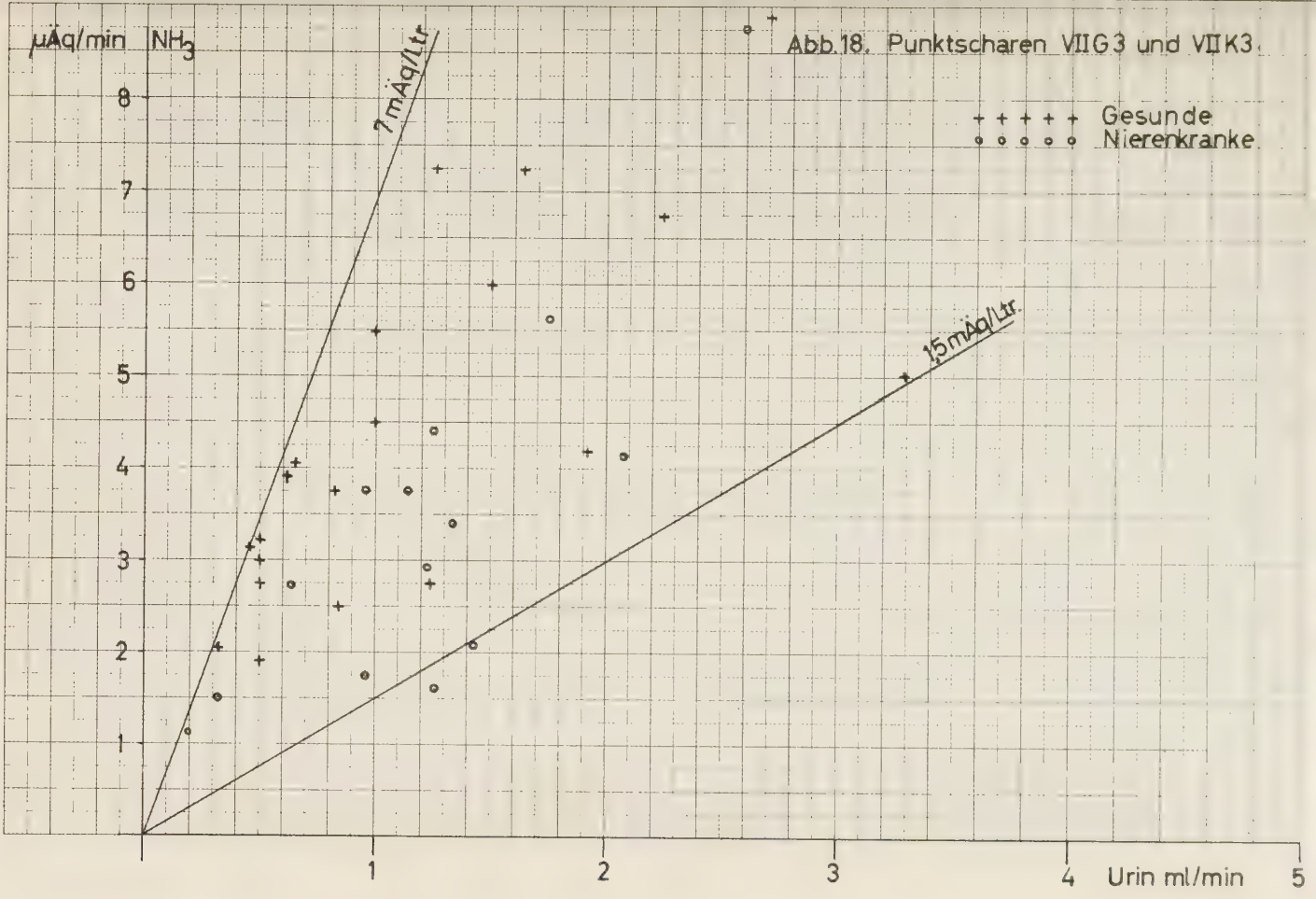


Abb.17. Punktscharen VIIG2 und VII K2.
+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke
µÄq/min NH3
8
7
6
5
4
3
2
1
16 mÄq/Ltr
6 mÄq/Ltr
1 mÄq/Ltr
1
2
3
4
5
Urin ml/min


µÄq/min NH3
Abb.18. Punktscharen VIIG3 und VIIK3.
+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke
7 mÄq/Ltr.
1,5 mÄq/Ltr.
1
2
3
4
5
6
7
8
1
2
3
4
Urin ml/min
5

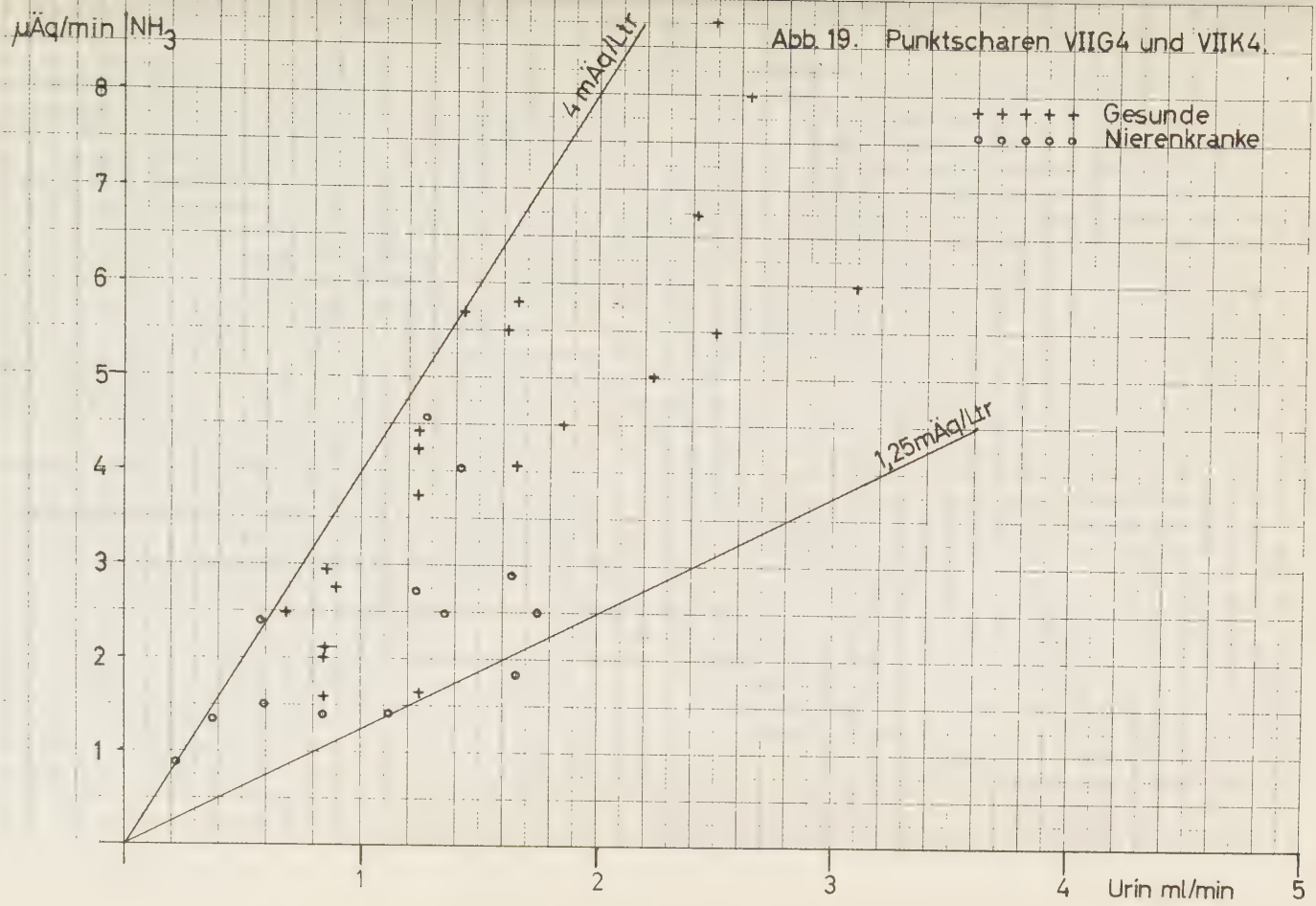
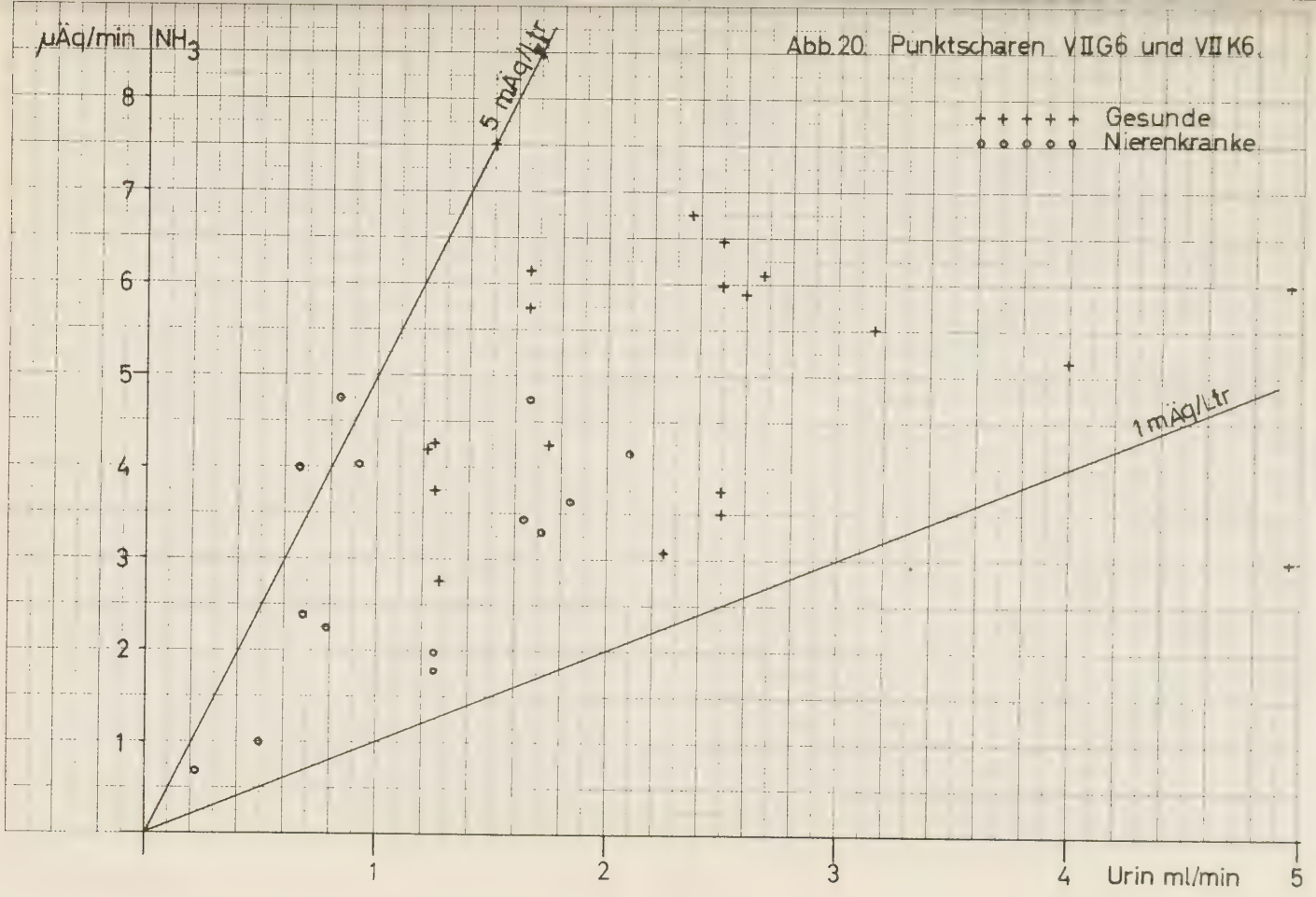


Abb. 19. Punktscharen VIIG4 und VIIK4.


µÄq/min NH3
Abb.20. Punktscharen VIIG6 und VIIK6.
+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke
5 mÄq/Ltr
1 mÄq/Ltr
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
Urin ml/min

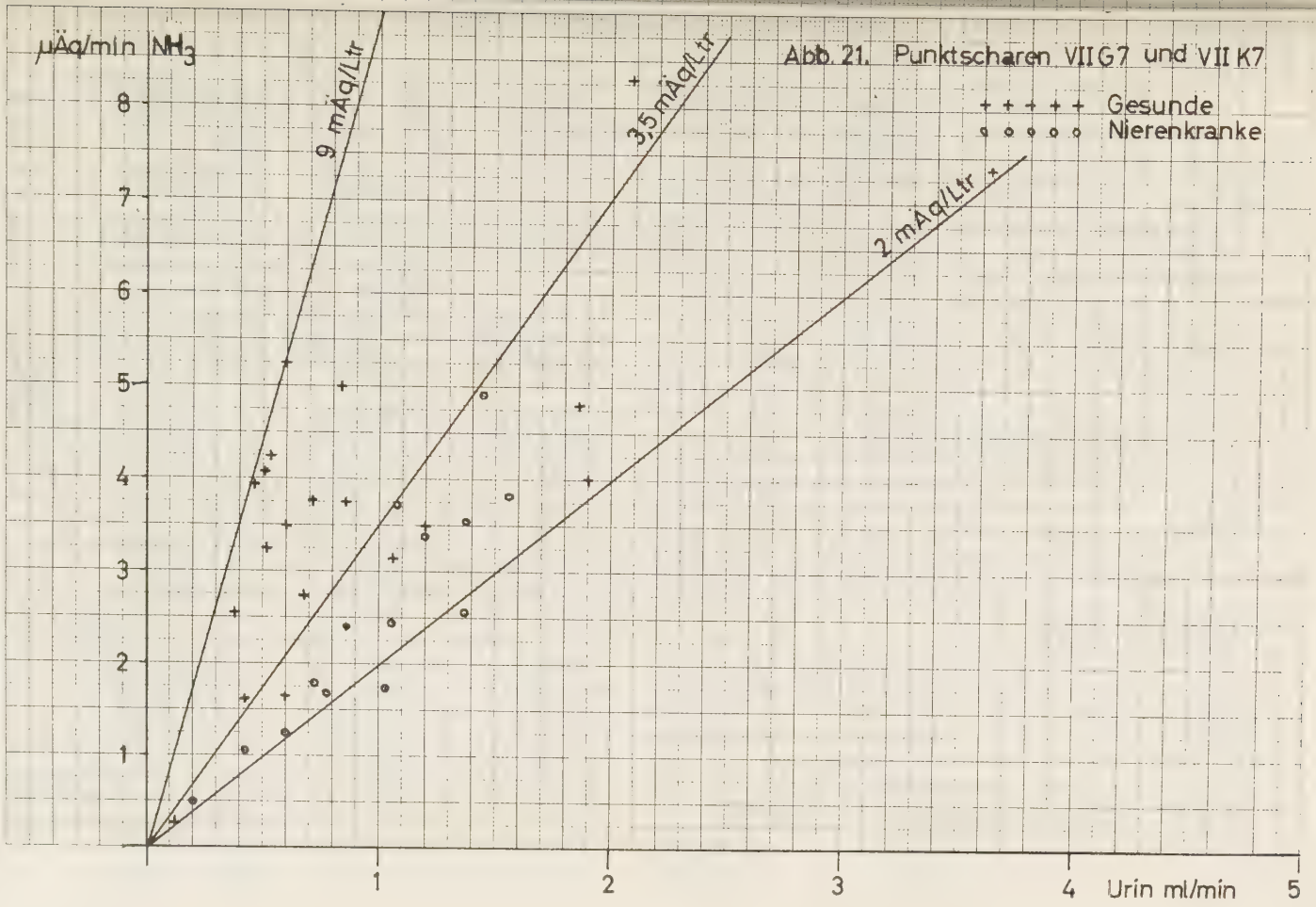


Abb. 21. Punktscharen VII G7 und VII K7

+ + + + + Gesunde
o o o o o Nierenkranke

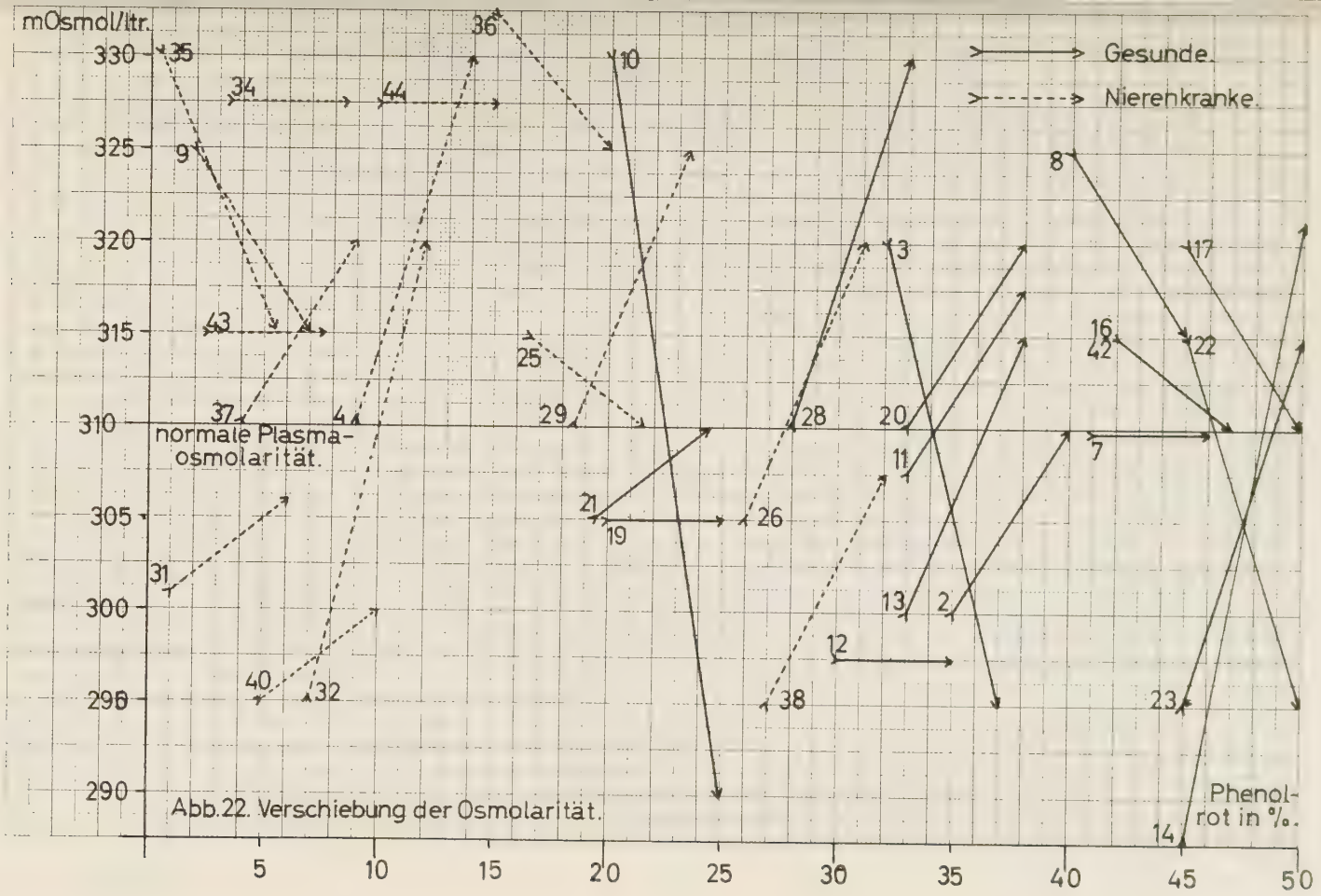


Abb.22. Verschiebung der Osmolarität.

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
2	0700	1100	6,05	3,0	330	0,39	8,65-10,8	5,35	2,35	238	0,281
	0900	290	5,7	6,0	174	1,45	7,5 -10,7	9,15	3,15	91,5	0,76
	1100	65	6,2	4,1	26,6	0,22	8,3-10,65	6,4	2,3	15.0	0,125
	1300	100	5,4	3,5	35	0,29	8,0 -10,75	6,0	2,5	25	0,209
	1500	200	6,3	2,0	40	0,33	8,8 -10,3	4,25	2,25	45	0,375
	1700	200	6,0	3,3	66	0,55	7,7 -10,6	5,55	2,25	45	0,375
	S.U.	900	5,9	3,0	270	0,32	8,5 -10,6	5,35	2,35	211	0,251
3	0700	1140	5,75	9.0	1026	1,22	8,45-10,73	13,5	4,5	513	0,61
	0900	40	5,5	16.0	64	0,54	6,9 -11,05	18.0	2.0	8.0	0,067
	1100	100	5,75	4,5	45	0,38	8,5 -10,95	5,75	1,25	12,5	0,104
	1300	200	5,5	2,5	50	0,42	7,95-10,75	3,05	0,55	11.0	0,092
	1500	400	5,95	3.0	120	1.0	8,3 -10,8	3,8	0,8	32	0,268
	1700	200	5,2	3,7	74	0,62	7,4 -10,6	4,85	1,15	23	0,192
	S.U.	500	5,35	6.0	300	0,36	8,15-10,6	8,35	2,35	117	0,14
5	0700	350	5,5	-	-	-	-	-	-	-	-
	0900	50		8,5	42,5	0,36	7,45-10,95	10,5	2.0	10.0	0,083
	1100	120	6,65	4,5	52	0,45	8,35-11.0	5,5	1.0	12.0	0.1
	1300	170	5,2	4.0	68	0,57	7,85-10,95	5,15	1,15	19,6	0,164
	1500	200	5,55	3,5	70	0,58	8,05-10,75	4,6	1,1	22	0,183
	1700	280	5,3	2,9	81	0,68	7,2 -10,6	3,6	0,7	19,6	0,164
	S.U.	600	5,2	5,3	320	0,38	7,1 -10,65	6,9	1,6	96	0,114
7	0700	830	5,5	4,5	373	0,45	7,05-10,75	6.0	1,5	125	0,148
	0900	60	4,9	6,5	39	0,33	7,4 -10,8	10,25	3,75	22,5	0,187
	1100	64	6,4	3,5	22,3	0,19	8,55-10,7	5,5	2.0	12,8	0,106
	1300	110	5,3	3.0	33	0,27	7,7 -10,5	5.0	2.0	22	0,182
	1500	100	5,1	4,4	44	0,37	7,6 -10,8	6,8	2,4	24	0,2
	1700	300	5,35	1,4	42	0,35	7,55-10,55	2,15	0,75	2,25	0,019
	S.U.	2200	5.0	2,8	662	0,74	8,05-10,5	4,9	2,1	460	0,545
8	0700	400	5,4	14.0	560	0,67	6,8 -10,85	18.0	4.0	160	0,191
	0900	70	5,1	13.0	91	0,76	6,85-10,85	16,5	3.5	24,5	0,204
	1100	400	6,7	1,5	60	0,5	8.0 -10,5	1,75	0,25	10.0	0,084
	1300	100	7,4	2.0	20	0,17	8,7 -10,7	2,65	0,65	6,5	0,054
	1500	750	7,2	1,7	127	1,06	8,6 -10,7	2,15	0,45	33,75	0,281
	1700	380	6,15	1,7	65	0,54	7,5 -10,45	2,5	0,8	30,5	0,253
	S.U.	500	6,2	2,8	140	0,17	7,1 -10,65	3,45	0,65	32,5	0,039

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
10	0700	500	7,1	4.0	200	0,24	7,9-10,85	4,75	0,75	37,5	0,045
	0900	80	5,5	6.0	48	0,4	8,55-10,8	11,25	5,25	42	0,35
	1100	100	6,65	3.0	30	0,25	7,6 -10,7	3,85	0,85	8,5	0,071
	1300	320	7,65	3.0	96	0,8	7,65-10,75	3,05	0,05	16	0,134
	1500	170	7,4	3.0	51	0,43	8,65-10,85	3,85	0,85	14,5	0,121
	1700	600	7,3	0,6	36	0,3	8,25-10,5	0,8	0,2	12	0,1
	S.U.	100	5,35	2,5	25	0,03	8,2-10,55	4,55	2,05	20,5	0,024
11	0700	600	5,5	7.0	420	0,5	7,5 -10,6	11.0	4.0	240	0,285
	0900	100	5,2	8,5	85	0,71	6,8 -10,95	10,5	2.0	20	0,166
	1100	180	5.0	4.0	72	0,6	7,8 -10,6	5,65	1,65	29,9	0,249
	1300	300	4,95	3,5	105	0,88	6,65-10,55	4,75	1,25	37,3	0,312
	1500	240	5,2	3.0	72	0,6	7,2 -10,55	4,25	1,25	30	0,25
	1700	480	6,05	1,3	62,5	0,52	8,05-10,40	1,95	0,65	31,1	0,26
	S.U.	1600	5,1	2,1	335	0,4	8,6 -10,55	4,15	2,05	330	0,391
12	0700	280	6.0	9.0	252	0,3	7,7 -10,95	14.0	5.0	140	0,167
	0900	50	6,3	7.0	35	0,29	6,9 -10,55	8.0	1.0	5.0	0,042
	1100	75	7,8	6,3	47,2	0,40	8,4 -11,05	7.0	0,7	5,3	0,044
	1300	150	7.0	3.0	45	0,38	7,8 -10,8	3,25	0,25	3,8	0,031
	1500	175	7,4	3,5	61,2	0,51	8,65-10,95	4,25	0,75	13,1	0,11
	1700	150	7.0	3.0	45	0,38	8,75-10,85	4.0	1.0	15	0,125
	S.U.	420	6,05	8.0	336	0,41	7,05-10,95	10.0	2.0	84	0,1
13	0700	500	5,2	6.0	300	0,36	7,7 -10,65	9,5	3,5	175	0,209
	0900	50	5,8	8,5	42,5	0,36	6,85-10,6	11.0	2,50	12,5	0,104
	1100	55	5,4	7.0	38,5	0,32	7,2 -10,8	8,75	1,75	9,6	0,08
	1300	150	5,1	3,4	51	0,43	7,15-10,55	4,6	1,2	18.0	0,15
	1500	150	5.0	4,5	67,5	0,56	6,45-10,65	5,75	1,25	18,7	0,156
	1700	145	4,9	3,5	51	0,42	7,55-10,65	5.5	2.0	29	0,241
	S.U.	425	5,2	6,5	275	0,33	7,15-10,75	9,75	3,25	138	0,165
14	0700	550	5,35	10.0	550	0,66	8,45-10,6	21,5	11,5	635	0,75
	0900	110	5,1	9,5	104	0,87	7,05-10,75	14,25	4,75	52	0,435
	1100	150	7,55	2,2	33	0,28	8,75-10,7	2,85	0,65	9,8	0,081
	1300	300	7,75	2,2	66	0,55	8,3 -10,7	2,45	0,25	7,5	0,063
	1500	310	6,1	2.0	62	0,52	7,95-10,55	2,95	0,95	29,5	0,245
	1700	310	6,5	2,3	71	0,59	8,2 -10,7	3,35	1,05	32,5	0,27
	S.U.	520	5.0	8,5	441	0,53	7,5 -10,6	15	6,5	340	0,405

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 mL Urin	im Gesamturin	pro Minute
16	0700	600	5,6	4,9	295	0,35	7,7 -10,7	7,15	2,25	135	0,161
	0900	75	5,4	9,0	67,5	0,57	6,35-11,15	10,25	1,25	9,4	0,079
	1100	230	5,7	2,2	50,5	0,42	7,4 -10,65	2,6	0,4	9,2	0,077
	1300	150	6,3	1,3	19,5	0,16	7,7 -10,45	1,65	0,35	5,2	0,044
	1500	270	5,9	3,5	94	0,78	8,05-10,75	4,8	1,3	35	0,293
	1700	270	6,6	1,4	37,8	0,32	6,6 -10,5	1,45	0,05	1,4	0,012
	S.U.	310	5,2	7.0	218	0,26	7,4 -10,65	10,5	3,5	108	0,13
17	0700	350	6,35	11,4	400	0,48	8,9 -10,7	13,75	2,35	82	0,098
	0900	125	5,8	6,5	81,3	0,68	7,25-10,8	7,75	1,25	15,6	0,13
	1100	270	6,9	3.0	81	0,68	8,05-10,95	3,25	0,25	6,8	0,053
	1300	360	7.0	2.0	72	0,6	8,8 -10,8	2,85	0,85	30,6	0,245
	1500	370	7.0	2,8	66,6	0,54	7,6 -10,85	3.0	0,2	7,4	0,062
	1700	600	6,7	1,2	72	0,6	7,2 -10,4	1,35	0,15	9.0	0,075
	S.U.	700	5,2	6.0	420	0,5	7,15-10,7	8,35	2,35	164,5	0,195
18	0700	300	5,9	5,5	165	0,20	8,55-10,6	11,25	5,75	173	0,206
	0900	25	5,2	12.0	30	0,25	7,6 -10,9	17,5	5,5	13,7	0,114
	1100	60	5,35	6,5	39	0,32	6,7 -10,8	7,9	1,4	8,4	0,07
	1300	80	4,75	3,8	30,5	0,25	7,2 -10,7	5,4	1,6	12,8	0,107
	1500	150	6,55	3,5	52,5	0,44	7,45-10,9	4.0	0,5	7,5	0,062
	1700	150	5,95	3,4	51	0,43	7,4 -10,75	4,35	0,95	14,3	0,118
	S.U.	575	5,35	4.0	230	0,27	7,45-10,75	6,1	2,1	120	0,143
19	0700	550	5,15	6.0	330	0,39	8,75-10,85	12,25	6,25	345	0,41
	0900	60	5,25	6,5	39	0,33	7,7 -10,75	10.0	3,5	21	0,175
	1100	60	5,05	6.0	36	0,3	7,7 -10,85	8,5	2,5	15	0,125
	1300	100	5,2	2,5	25	0,21	8,65-10,65	5,05	2,55	25,5	0,212
	1500	150	5,8	2,3	34,5	0,29	8,3 -10,7	3,75	1,45	21,8	0,182
	1700	150	6,1	2,2	33	0,27	7,9 -10,55	3,25	1,05	15,7	0,132
	S.U.	350	4,95	4.0	140	0,17	8,45-10,7	7,25	3,25	114	0,135
20	0700	1000	5.0	4.0	400	0,48	7,6 -10,5	7,75	3,75	375	0,448
	0900	100	5.0	6,5	65	0,54	7,8 -10,6	11.0	4,5	45	0,375
	1100	120	4,7	5,5	66	0,55	7,95-10,65	8,25	2,74	33	0,275
	1300	150	4,7	3,5	52,5	0,44	8,15-10,55	7,5	4.0	60	0,5
	1500	250	4,75	2,6	65	0,54	8,15-10,5	5.0	2,4	60	0,5
	1700	300	4,7	1,5	45	0,38	7,9 -10,85	3,35	1,85	55,5	0,461
	S.U.	1750	4,75	4.0	700	0,84	6,85-10,65	6,55	2,55	448	0,53

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
21	0700	250	5.0	7,3	183	0,22	6,9 -10,7	10,45	3,15	78,5	0,094
	0900	50	4,95	7,8	39	0,33	6,62-10,9	10,4	2,6	13	0,108
	1100	80	4,95	6,2	49,5	0,41	6,97-10,65	9.0	2,8	22,4	0,187
	1300	200	5.0	3,3	66	0,55	7,42-10,7	5,25	1,95	39	0,325
	1500	250	4,95	3,6	90	0,75	7,05-10,7	5,5	1,9	47,5	0,395
	1700	320	4,85	2,3	73,6	0,61	8.0 -10,59	4,4	2,1	67	0,56
	S.U.	-	5,15	4,3	-	-	6,72-10,8	5,9	1,6	-	-
22	0700	400	5,9	8,2	330	0,39	7,25-10,6	11,4	3,2	128	0,153
	0900	50	5,3	12.0	60	0,5	6,98-10,8	16.0	4.0	20	0,166
	1100	150	7,6	5,8	87	0,73	7,6 -11.0	5,8	-	-	-
	1300	220	6,45	2,4	52,5	0,44	7,9 -10,65	3,05	0,65	14,3	0,118
	1500	400	6,85	2,2	88	0,73	7,69-10,65	2,5	0,3	12.0	0,1
	1700	300	6,7	2,6	78	0,65	8,1 -10,5	3,6	1.0	30	0,25
	S.U.	450	5,5	8.0	360	0,43	7,25-10,78	11,5	3,5	157	0,187
23	0700	550	5,5	3,1	170	0,20	7,96-10,62	5,3	**2,2**	121	0,144
	0900	70	6,7	7.0	49	0,41	7.0 -10,95	7,5	**0,5**	3,5	0,029
	1100	40	7,2	6,2	24,9	0,21	7,25-10,8	6,35	0,15	6.0	0,05
	1300	38	6,2	6.0	22,9	0,19	7,1 -10,7	8.0	2.0	7,6	0,064
	1500	60	6,8	6.0	36	0,3	6,8 -10,62	6.0	-	-	-
	1700	76	5,65	nicht zu Ende titriert				-			
	S.U.	370	5,55	9.0	331	0,40	8,6 -10,6	16.0	7.0	260	0,31
28	0700	400	5,1	7	280	0,33	8,2 -10,6	13,25	6,25	250	0,297
	0900	63	5,15	6	37,8	0,32	7,4 -10,7	8,9	2,9	18,3	0,15
	1100	60	5,35	5,5	33	0,28	7,35-10,9	7,4	1,9	11,4	0,095
	1300	100	5,1	2,5	25	0,21	7,8 -10,45	4.0	1,5	15	0,125
	1500	220	5,4	2,5	55	0,46	8,35-10,8	4.0	1,5	33	0,273
	1700	210	4,85	2,4	50,4	0,42	8.0 -10,6	4,2	1,8	37,8	0,313
	S.U.	700	4,85	4,5	315	0,38	8.0 -10,8	8,25	3,75	262	0,311
41	0700	900	4,85	4,8	431	0,52	7,2 -10,6	8,55	3,75	338	0,4
	0900	110	6,3	11,8	130	1,08	6,8 -10,8	13,15	1,35	14,9	0,124
	1100	350	4,7	3,6	126	1,05	7,45-10,6	6,4	2,8	98	0,815
	1300	290	4,9	2,8	81	0,68	7,8 -10,88	5,15	2,35	68	0,565
	1500	280	5,1	2,9	81	0,68	7,95-10,98	5,05	2,15	60	0,5
	1700	300	5,0	2,4	72	0,6	8,1 -10,59	4,9	2,5	75	0,625
	S.U.	1500	4,7	2,7	405	0,48	7,65-10,6	5,25	2,55	382	0,457

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
42	0700	500	5,2	7,1	355	0,42	7,1 -11,01	10,5	3,4	170	0,202
	0900	46	5,55	16	73,6	0,61	6,16-10,71	18	2.0	9,2	0,077
	1100	200	5,2	4,4	88	0,74	7,25-10,6	5,75	1,35	27	0,225
	1300	200	5,15	3,5	70	0,59	8,1 -10,68	5,25	1,75	35	0,291
	1500	200	5,3	4.0	80	0,67	7,77-10,5	5,85	1,85	37	0,309
	1700	180	4,9	5.0	90	0,75	7,42-10,6	7,25	2,25	40,5	0,339
	S.U.	1000	5,4	3.0	300	0,36	8,05-10,4	5,15	2,15	215	0,258

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
1	0700	820	6,15	2,6	212	0,25	8,08-10,65	4,55	1,95	160	0,19
	0900	150	6,1	3.0	45	0,38	8,08-10,6	5,15	2,15	32,1	0,269
	1100	160	4,9	2,8	45	0,37	8,4 -10,75	4,5	1,7	27,2	0,228
	1300	200	4,9	1,7	34	0,28	8,8 -10,6	3,05	1,35	27	0,225
	1500	140	4,95	2,3	32,1	0,27	8,36-10,7	3,75	1,45	20,3	0,169
	1700	210	6,15	2,2	46	0,38	8,28-10,75	3,5	1,3	27,2	0,229
	S.U.	650	5,75	2,2	143	0,17	8,76-10,6	5,2	3.0	195	0,231
4	0700	850	5,35	1,3	111	0,13	8.0 -10,56	2,3	1.0	85	0,102
	0900	100	5,3	2,4	24	0,2	8,72-10,7	5,5	3,1	31	0,259
	1100	150	5,35	1,3	19,5	0,16	8,76-10,36	2,85	1,55	23,1	0,194
	1300	200	5,25	1,1	22	0,18	8,64-10,52	2,45	1,35	27	0,225
	1500	130	5,1	1,4	18,2	0,15	9,08-10,6	3,6	2,2	28,9	0,239
	1700	150	5,1	1,6	24	0,2	8,24-10,48	3,1	1,5	22,5	0,187
	S.U.	900	6,7	2,3	208	0,25	8,44-10,44	3,25	0,95	85,5	0,104
9	0700	1300	7,95	4.0	520	0,62	8.0 -10,85	4,05	0,05	6,5	0,008
	0900	190	7,55	3,6	68,4	0,57	8,35-10,85	4,05	0,45	8,5	0,071
	1100	210	7,65	3,2	67	0,56	7,6 -10,84	3,25	0,05	1,1	0,009
	1300	170	7,2	2,9	49,5	0,41	8,2 -10,7	3,3	0,4	6,8	0,057
	1500	250	7,35	2,5	62,5	0,52	8,6 -10,6	3,15	0,65	16,3	0,136
	1700	200	8.0	2,9	58	0,48	8,3 -10,7	3,3	0,4	8.0	0,067
	S.U.	1200	7,4	3,4	410	0,49	8,25-10,8	3,5	0,1	120	0,143
15	0700	1400	5,75	4.0	560	0,67	7,16-10,6	5,25	1,25	175	0,21
	0900	150	5,45	5,3	80	0,67	7,44-10,64	7,2	1,9	28,5	0,238
	1100	150	5,6	3,5	52,5	0,44	7,36-10,64	4,35	0,85	12,7	0,106
	1300	150	5,55	3,7	55,5	0,46	7,28-10,68	5,2	1,5	22,5	0,187
	1500	175	6,85	-	nicht auswertbar			-	-	-	-
	1700	150	6,4	-	-	-	-	-	-	-	-
	S.U.	1100	6,8	-	-	-	-	-	-	-	-
25	0700	500	6,55	2,4	120	0,14	8,4 -10,44	3,6	1,2	60.0	0,072
	0900	15	7,45	3,2	4,8	0,04	8,28-10,6	3,85	0,65	9,8	0,082
	1100	25	6,1	5,8	14,5	0,12	7,92-10,8	7,8	2.0	5.0	0,042
	1300	25	7,3	4,2	10,5	0,09	7,88-10,8	4,6	0,4	1.0	0,008
	1500	60	8,15	3,8	22,9	0,19	8,36-10,84	4,15	0,35	21	0,175
	1700	80	7,9	3,3	26,5	0,22	8,85-10,85	4,25	0,95	7,6	0,063
	S.U.	170	5,6	2,6	44	0,05	8,72-10,6	6,75	4,15	70,5	0,059

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
26	0700	500	5,15	3,3	165	0,20	8,48-10,68	7,15	3,85	192	0,229
	0900	60	5,2	3,7	22,1	0,19	8,12-10,68	6,6	2,9	17,4	0,144
	1100	135	5,4	2,5	33,8	0,28	7,8 -10,68	3,8	1,3	17,5	0,146
	1300	160	5,15	1,9	30,5	0,25	7,88-10,56	3,3	1,4	22,4	0,187
	1500	200	5,65	2,1	40.0	0,35	8,12-10,6	3,55	1,45	29.0	0,241
	1700	25	5.0	3,3	8,3	0,07	8,2 -10,88	5,9	2,6	6,5	0,054
	S.U.	700	4,95	2,9	202	0,24	7,8 -10,76	5,5	2,6	181	0,217
27	0700										
	0900										
	1100										
	1300										
	1500										
	1700										
	S.U.										
29	0700	400	5,45	4,5	180	0,22	7,52-10,68	8,25	3,75	150	0,179
	0900	130	5,3	5,2	68	0,57	7,84-10,8	8,1	2,9	37,5	0,313
	1100	150	5,35	2,3	34,5	0,29	8.56-10,84	3,8	1,5	22,5	0,188
	1300	150	5,05	2,2	33	0,28	8,08-10,72	4.0	1,8	27	0,225
	1500	220	5,1	2,2	48,5	0,40	8,2 -10,76	3,6	1,4	31	0,258
	1700	195	5,05	2,1	41	0,34	8,52-10,6	4,25	2,15	42	0,35
	S.U.	600	5,00	2,5	150	0,18	8,28-10,64	5,1	2,6	155	0,185
30	0700										
	0900										
	1100										
	1300										
	1500										
	1700										
	S.U.										
31	0700										
	0900										
	1100										
	1300										
	1500										
	1700										
	S.U.										

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
32	0700										
	0900										
	1100										
	1300										
	1500										
	1700										
	S.U.										
33.	0700	1400	5,4	1,3	172	0,20	7,92-10,4	2,05	0,75	105	0,125
	0900	200	5,5	1,2	24	0,2	8,48-10,3	2,25	1,05	21	0,175
	1100	170	5,55	1,5	25,5	0,21	7,68-10,36	2,3	0,8	13,6	0,114
	1300	100	5,45	1,7	17	0,14	7,8 -10,4	2,6	0,9	9.0	0,075
	1500	200	5,40	1,2	24	0,2	8,32-10,52	2,05	0,85	17.0	0,142
	1700	210	5,45	1,6	33,5	0,28	7,88-10,44	2,55	0,95	20.0	0,166
	S.U.	850	5,2	1,7	145	0,17	8,32-10,44	3,1	1,4	120	0,143
34	0700										
	0900										
	1100										
	1300										
	1500										
	1700										
	S.U.										
35	0700	1000	6,15	1,4	140	0,17	8,44-10,2	3,1	1,7	170	0,202
	0900	125	6,05	1,6	20	0,17	8,08-10,36	3,1	1,5	18,8	0,157
	1100	150	6,3	1,3	19,5	0,16	8,72-10,44	2,5	1,2	18.0	0,15
	1300	140	5,9	1,2	16,8	0,14	8,44-10,52	2,3	1,1	15,4	0,128
	1500	190	6,3	1,4	26,8	0,21	7,72-10,52	2,2	0,8	15,2	0,126
	1700	150	6,0	1,5	22,5	0,19	7,8 -10,56	2,45	0,95	14,3	0,119
	S.U.	1150	6.0	1,2	138	0,16	8,48-10,6	2,55	1,35	155	0,185
36	0700	300	5,25	4,1	123	0,15	7,8 -10,6	8,4	4,3	130	0,15
	0900	30	5,15	3,9	14,7	0,12	8,28-10,65	10,1	6,2	18,6	0,15
	1100	45	5.0	3,4	15,3	0,15	7,84-10,56	7,25	3,85	17,4	0,14
	1300	70	5,05	2,6	18,2	0,15	8,2 -10,6	6,05	3,45	24,1	0,20
	1500	75	4,95	3,3	24,9	0,21	7,64-10,52	6,75	3,45	26	0,21
	1700	90	5,05	2,6	23,3	0,20	8,2 -10,44	5,7	3,1	28	0,23
	S.U.	500	5,1	2,2	110	0,13	8,60-10,44	5,85	3,65	182	0,21

Lfd. Nr.	Urin			mÄq. NH_3-Ausscheidung				n/10 NaOH Verbrauch für Gesamttitration	mÄq. Restpuffer-Ausscheidung		
	Portion Uhrzeit	Menge in ml	aktuelles pH	in 10 ml	im Gesamturin	pro Minute	im pH Bereich		in 10 ml Urin	im Gesamturin	pro Minute
37	0700	1300	5,65	3,3	430	0,52	8,16-10,6	5,15	1,85	240	0,285
	0900	720	5,35	3,2	230	1,93	7,6 -10,6	4,95	1,75	126	1,05
	1100	340	5,25	3,4	116	0,97	7,88-10,56	5,6	2,2	75	0,625
	1300	80	5,1	4,4	35,2	0,29	7,36-10,6	6,8	2,4	19,3	0,16
	1500	100	5,05	4,8	48	0,4	7,56-10,6	7,55	2,75	27,5	0,23
	1700	100	5.0	5,6	56	0,47	7,2 -10,6	8,4	2,8	28	0,233
	S.U.	1150	5,2	2,6	300	0,36	8,28-10,56	4,6	2.0	230	0,274
38	0700	1200	7,1	2.0	240	0,29	7,3 -10,8	2,1	0,1	12	0,014
	0900	120	7,05	3,2	38,5	0,32	8,38-10,84	4,2	1.0	12	0,1
	1100	115	6,45	3,4	39	0,33	6,5 -10,7	3,5	0,1	1,2	0,010
	1300	70	7,8	4,1	28,9	0,24	8,5 -10,9	4,5	0,4	2,8	0,023
	1500	100	8,4	8,5	85	0,71	8,4 -11,28	8,1	-	-	-
	1700	110	7,85	4,4	48,5	0,40	8,5 -11,1	5.0	0,6	6,8	0,055
	S.U.	1000	7,35	2,9	290	0,35	8,3 -11,0	3,45	0,55	55	0,066
40	0700	320	5,2	1,5	48	0,06	8,4 -10,5	3,75	2,25	72	0,086
	0900	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1100	105	5,2	2.0	21	0,18	8,05-10,25	4,25	2,25	23,7	0,197
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1500	38	5,4	2,4	9,1	0,08	8,5 -10,85	4,8	2,4	9,1	0,076
	1700	60	5,65	2.0	12	0,1	7,7 -10,45	3,5	1,5	9,0	0,075
	S.U.	355	5,65	2,5	89	0,11	6,95-10,6	3,5	1,0	35	0,042
43	0700	900	4,9	2,5	225	0,21	8,7 -10,45	6,75	4,25	383	0,455
	0900	100	4,95	2,5	25	0,11	8,65-10,6	6,15	3,65	36,5	0,305
	1100	250	5,05	2.0	50	0,42	7,8 -10,4	4,35	2,35	58,9	0,49
	1300	200	4,7	1,5	30	0,25	8,15-10,2	3,95	2,45	49	0,409
	1500	250	4,85	1,5	37,5	0,31	8,5 -10,45	4,1	2,6	65	0,54
	1700	250	5,1	1,9	47,5	0,40	7,6 -10,5	3,65	1,75	43,8	0,365
	S.U.	1300	4,9	2,5	325	0,39	7,8 -10,8	5,05	2,55	331	0,395
44	0700	800	5,5	3,7	296	0,35	7,41-10,5	6,1	2,4	192	0,228
	0900	100	5,2	6,1	61	0,50	6,15-10,6	7,4	1,3	13	0,108
	1100	75	5,15	4,5	33,8	0,28	6,32-10,8	5,6	1,1	8,3	0,069
	1300	45	5,2	3,5	15,8	0,13	7,45-10,5	5,75	2,25	10,2	0,085
	1500	200	5,1	5.0	100	0,83	6,65-10,6	6,85	1,85	37	0,308
	1700	80	5,35	6.0	48	0,4	6,8 -10,7	8,25	2,25	18.0	0,15
	S.U.	900	5,7	3,5	315	0,38	7,15-10,7	5.0	1,5	135	0,16

Lebenslauf

Am 27. September 1920 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Gustav Bantle und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schweikert in Djakarta (vormals Batavia), Indonesien, geboren. Ich bin deutscher Staatsangehöriger.

1928 übersiedelten wir nach Rottweil/N., wo ich 1931 in die Oberschule eintrat und 1939 die Reifeprüfung ablegte.

1954 begann ich in Amsterdam mit dem Medizinstudium an der "Gemeentelijke Universiteit", wo ich 1961 nach einem ordentlichen Studium das abschließende "Arts-Examen" machte.

Zur Fachausbildung in der Dermatologie ging ich nach Deutschland und arbeitete vom September 1961 bis einschließlich August 1962 als Medizinal-Assistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik, Tübingen bei Professor Bennhold, wo ich unter Anleitung von Oberarzt Dozent Dr. Missmahl mit meiner Dissertation begann. Anschließend war ich noch einen Monat tätig an der Universitäts-Frauenklinik, Tübingen und danach einen weiteren Monat in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Rottweil.

Nachdem ich im Januar 1963 die vorläufige Approbation erhielt, begann ich meine Fachausbildung an der Universitäts-Hautklinik, Tübingen bei Professor Schneider, wo ich jetzt noch tätig bin. Die deutsche Bestallung als Arzt erhielt ich im Februar 1964.